

Namisol: een nieuwe formulering van Δ^9 -tetrahydrocannabinol met gunstige farmacokinetiek en veelbelovende farmacodynamische effecten

Linda E. Klumpers^{a*}, Tim L. Beumer^b, Johan G.C. van Hasselt^a, Astrid Liplaa^a, Lennard B. Karger^a, H. Daniël Kleinloog^a, Marieke L. de Kam^a en Joop M.A. van Gerven^a

^A Centre for Human Drug Research, Leiden.

^B Echo Pharmaceuticals, Nijmegen.

* Correspondentie: klumpers@gmail.com.

Kernpunten

- De farmacokinetiek van veelgebruikte toedieningswijzen van cannabis en van op cannabis gebaseerde geneesmiddelen is variabel. Deze middelen zijn daarom lastig te doseren.
- Een nieuwe tabletformulering (Namisol) met gezuiverd natuurlijk Δ^9 -tetrahydrocannabinol (>98%) heeft een gunstig farmacokinetisch profiel.
- Bij gezonde vrijwilligers zijn kort na inname van Namisol al farmacodynamische effecten waarneembaar, hetgeen een indicatie is voor een snel inzetend therapeutisch effect.

Inleiding

Al duizenden jaren wordt de plant *Cannabis sativa* L. gebruikt voor medicinale doeleinden. Cannabis bevat verschillende cannabinoïden. Hiervan is Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC, dronabinol) het actieve bestanddeel dat verantwoordelijk is voor verschillende bekende klinische effecten [1, 2].

Effecten van THC komen tot stand door binding aan de cannabinoïdereceptoren typen 1 en 2 (CB₁ en CB₂) [3]. CB₁-receptoren zijn vooral te vinden in het centraal zenuw-

Klumpers LE, Beumer TL, van Hasselt JGC, Liplaa A, Karger LB, Kleinloog HD, de Kam ML, van Gerven JMA. Namisol: een nieuwe formulering van Δ^9 -tetrahydrocannabinol met gunstige farmacokinetiek en veelbelovende farmacodynamische effecten. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1526.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Klumpers LE, Beumer TL, van Hasselt JG, Liplaa A, Karger LB, Kleinloog HD, Freijer JI, de Kam ML, van Gerven JM. Novel $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol formulation Namisol® has beneficial pharmacokinetics and promising pharmacodynamic effects. Br J Clin Pharmacol. 2012 Jul;74(1):42-53.

ABSTRACT

Novel Δ^9 -tetrahydrocannabinol formulation Namisol has beneficial pharmacokinetics and promising pharmacodynamic effects

OBJECTIVE

To investigate the optimal administration route, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of Namisol. Among the main disadvantages of currently available Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC, dronabinol) formulations are dosing difficulties due to poor pharmacokinetic characteristics. Namisol is a novel THC tablet formulation, designed to improve THC absorption.

DESIGN AND METHODS

This first in human study consisted of two parts. Panel I included healthy males and females (n = 6/6) in a double-blind, double-dummy, randomised, cross-over study with sublingual (crushed tablet) and oral administration of Namisol (5 mg THC). Based on these results, male and female participants (n = 4/5) from panel I received oral THC 6.5 and 8.0 mg or matching placebo in a randomised, cross-over, rising dose study during panel II. Pharmacodynamic measurements were: body sway; visual analogue scales mood and psychedelic; heart rate. THC and 11-OH-THC population pharmacokinetics analysis was performed.

RESULTS

Sublingual administration showed a flat concentration profile compared with oral administration. Oral THC apparent $t_{1/2}$ was 72-80 min, t_{max} was 39-56 min, and C_{max} 2.92-4.69 ng•ml⁻¹. THC affected body sway (60.8%; CI95 29.5-99.8), external perception (0.078 log mm; CI95 0.019-0.137), alertness (-2.7 mm; CI95 -4.5- -0.9), feeling high (0.256 log mm; CI95 0.093-0.418), and heart rate (5.6 BPM; CI95 2.7-6.5). Namisol was well tolerated.

CONCLUSION

The Namisol tablet formulation showed promising pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. Variability and t_{max} of THC plasma concentrations were smaller than reported in studies with oral dronabinol and nabilone. The present study was performed in a limited number of healthy volunteers. Therefore, future research on the Namisol tablet formulation should focus on clinical effects in patient populations.

stelsel, maar komen ook voor in perifere weefsels zoals het hart en vetweefsel. De belangrijkste THC-metaboliët, 11-OH-THC, bindt ook aan CB₁-receptoren [4]. 11-OH-THC heeft een potentie die even groot tot zevenmaal zo groot is als die van THC [5, 6]. Dit betekent dat therapeutische effecten na THC-toediening mogelijk worden veroorzaakt door de gecombineerde activiteit van THC en 11-OH-THC.

De meest gebruikte toedieningswijzen van medicinale cannabis zijn: roken, verdampen en orale inname in de vorm van thee of koekjes. Deze methoden hebben verschillende nadelen die leiden tot variatie in effect. Daarom zijn er methoden ontwikkeld om THC uit cannabis in een stabiele orale doseringsvorm te brengen. Voorbeelden hiervan zijn de geregistreerde orale THC-formuleringen Marinol en Cesamet. Marinol bevat synthetisch THC (dronabinol), Cesamet bevat nabilon, een THC-analoog. Verder is er een geregistreerde mondspray (Sativex) die hoofdzakelijk THC en cannabidiol (CBD, een niet-psychoactieve cannabinoïde) bevat. Een nadeel van deze formuleringen is de grote variatie in t_{\max} , variërend van 1 tot 4 uur [7-9]. Bovendien is de farmacokinetiek variabel met piek-plasmaconcentraties tussen 150 en 200% [10, 11]. Hierdoor is het lastig deze middelen accuraat te doseren.

Dit onderzoek betreft het eerste gebruik van een tabletformulering van gezuiverd THC (Namisol) bij mensen. De formulering is geproduceerd met behulp van Alitra (Echo Pharmaceuticals, Nijmegen), een emulgerende formuleringstechnologie die is ontwikkeld om de absorptie van moeilijk oplosbare lipofiele moleculen te vergemakkelijken. In het eerste deel van het onderzoek zijn farmacokinetiek en farmacodynamiek van de sublinguale en de orale toedieningsvorm van Namisol vergeleken. In het tweede deel zijn veiligheid, farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD) en verdraagbaarheid van THC in oplopende doseringen van de toedieningswijze met het beste PK/PD-profiel onderzocht.

Methoden

Studieontwerp

In studiedeel I zijn PK-verschillen tussen sublinguale en orale toedieningsvormen onderzocht en is de beste toedieningsmethode bepaald. Deel I was een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-dummy, twee-arms kruislings onderzoek. Deel II was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met drie armen met oplopende doseringen. De *washout*-periode tussen twee behandelingen duurde ten minste twee weken. Gezonde vrijwilligers zijn drie weken voor dosering medisch gekeurd en kregen 24 uur na de afname van het laatste PK-monster van deel II een nacontrole.

Aan deel I namen 12 gezonde vrijwilligers deel (6 mannen, 6 vrouwen), aan deel II 9 mannen en vrouwen die ook aan deel I hadden meegedaan. Bij eerdere onderzoeken bleek dat deze groepsgrootte voldoende was om significan-

te dosisgerelateerde PD-effecten na THC-inhalatie aan te kunnen tonen [12, 13].

Na het tekenen van het toestemmingsformulier zijn de vrijwilligers medisch gekeurd. De toegestane leeftijd liep van 18 tot en met 55 jaar met een toegestane *body mass index* (BMI) van 18,0 tot en met 28,5 kg/m². Zwangere vrouwen zijn van deelname uitgesloten. De deelnemers dienden ten minste één jaar cannabis te hebben gebruikt met een maximum van éénmaal per week. Ander druggebruik tijdens het onderzoek was niet toegestaan. Voor iedere dosering werden een drugstest en een zwangerschapstest afgenomen. Het onderzoek was goedgekeurd door de METC van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Tabletten van 1,5 en 5 mg Namisol en placebo's (Echo Pharmaceuticals, Nijmegen) werden toegediend met 200 mL mineraalwater. Voor sublinguale toediening werden de tabletten verkruid met een Pillmaster (Sell-Plan, Weesp).

In deel I kregen de vrijwilligers de volgende behandelingen. Op $t = 0$ ten eerste orale Namisol 5 mg + sublinguale placebo en ten tweede sublinguale Namisol 5 mg + orale placebo. Na deel I vond een tussentijdse analyse plaats van veiligheid, PK en PD. Op basis van de uitkomsten is de beste toedieningsmethode van de Namisol-formulering voor deel II gekozen. Op basis van de resultaten uit deel I werd voor deel II een doseringsschema van 6,5 mg, 8 mg of placebo opgesteld.

Farmacokinetiek

Ter bepaling van de plasmaconcentratie van THC en 11-OH-THC werd veneus bloed verzameld voor de dosering en op 11, 30, 45, 60, 90 minuten, 2, 3, 4, 6, 8, 12 en 24 uur (24 uur alleen voor deel I) na dosering. Na bloedafname werden de buisjes vanwege de lichtgevoeligheid van THC verduisterd en op ijswater geplaatst, binnen 1 uur verder verwerkt en opgeslagen bij maximaal -70°C. De bloedmonsters werden door het Analytisch Biochemisch Laboratorium (Assen) met behulp van LC/MS/MS geanalyseerd. De detectielimiet voor THC en 11-OH-THC was 0,100 ng/mL.

Beschrijvende statistiek (gemiddelde en variatiecoëfficiënt) werd bepaald voor de plasmaconcentraties van THC en 11-OH-THC op elk tijdstip, voor de concentratiepiek (C_{\max}), de tijd tot de concentratiepiek (t_{\max}), de terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) en het oppervlakte onder de curve van $t = 0$ tot oneindig ($AUC_{0-\infty}$). PK-parameters zijn vergeleken voor toedieningsmethode en dosering met een *mixed model*-variantieanalyse. Alle effecten onder de 5% zijn als significant beschouwd.

Voor de ontwikkeling van de populatie-PK-modellen van THC en 11-OH-THC (NONMEM versie 7.1.2) is gebruikgemaakt van een eerder toegepast compartimenteel model [14, 15]. Het 11-OH-THC-model is gekoppeld aan de individuele empirische Bayes-schattingen van de THC-PK-parameters [15]. De modelontwikkeling vond plaats op basis van de

Tabel 1 **Samenvatting van de demografie van de vrijwilligers in deel I en deel II**

	Variabele	N	Gemiddelde	SD	Min	Max
Deel I	geslacht (m:v)	7:7				
	leeftijd (jaren)	14	21	3	18	27
	BMI (kg/m ²)	14	21,7	1,5	18,4	24,5
	lengte (m)	14	1,78	0,10	1,62	1,96
	gewicht (kg)	14	69,1	10,1	55,3	90,1
Deel II	geslacht (m:v)	4:5				
	leeftijd (jaren)	9	22	4	18	27
	BMI (kg/m ²)	9	22,3	1,0	21,1	24,5
	lengte (m)	9	1,77	0,10	1,62	1,91
	gewicht (kg)	9	69,7	8,9	55,3	80,6

BMI: *body mass index*; SD: standaarddeviatie.

Tabel 2 **Farmacokinetische parameters van Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) en 11-OH-THC na sublinguale en orale Namisol-toediening**

Parameter	Deel I (n = 13)		Deel II (n = 9)	
	5,0 mg sublinguaal	5,0 mg oraal	6,5 mg oraal	8,0 mg oraal
THC				
C_{max} (ng×mL ⁻¹)*	2,30 (44%)	2,92 (51%)	4,43 (42%)	4,69 (62%)
t_{max} (min)	74,5 (52%)	56,0 (73%)	39,3 (20%)	43,6 (26%)
AUC _{0-∞} (ng×mL ⁻¹ ×min)*	236 (47%)	189 (40%)	287 (36%)	377 (46%)
$t_{1/2}$ (min)	252,9 (98%)	71,9 (24%)	80,0 (22%)	78,8 (21%)
11-OH-THC				
C_{max} (ng×mL ⁻¹)*	3,08 (42%)	4,68 (42%)	5,94 (44%)	6,10 (53%)
t_{max} (min)	83,6 (63%)	74,1 (68%)	46,1 (28%)	78,4 (63%)
AUC _{0-∞} (ng×mL ⁻¹ ×min)*	523 (50%)	648 (49%)	849 (42%)	1087 (50%)
$t_{1/2}$ (min)	279 (51%)	196 (33%)	319 (54%)	314 (58%)

Alle gegevens worden weergegeven als gemiddelden met variatiecoëfficiënt (%).

C_{max} : plasmaconcentratiepiek; t_{max} : tijd tot plasmaconcentratiepiek; AUC_{0-∞}: oppervlakte onder de curve van $t = 0$ tot oneindig; $t_{1/2}$: terminale halfwaardetijd.

* C_{max} en AUC_{0-∞} zijn dosisgecorrigeerd voor de berekening van de P-waarde.

likelihood ratio test ($P = 0,01$). Ook zijn alle modellen grafisch geëvalueerd met *goodness of fit*-grafieken. Mogelijke modelmisspecificaties zijn bepaald met residugrafieken. De uiteindelijke populatie PK-modellen is geëvalueerd met een *visual predictive check* (VPC), waarbij concentratie-tijdprofielen zijn gesimuleerd ($n = 1000$) en de mediaan is visueel weergegeven met het 95%-predictie-interval samen met de waargenomen concentraties.

Farmacodynamiek

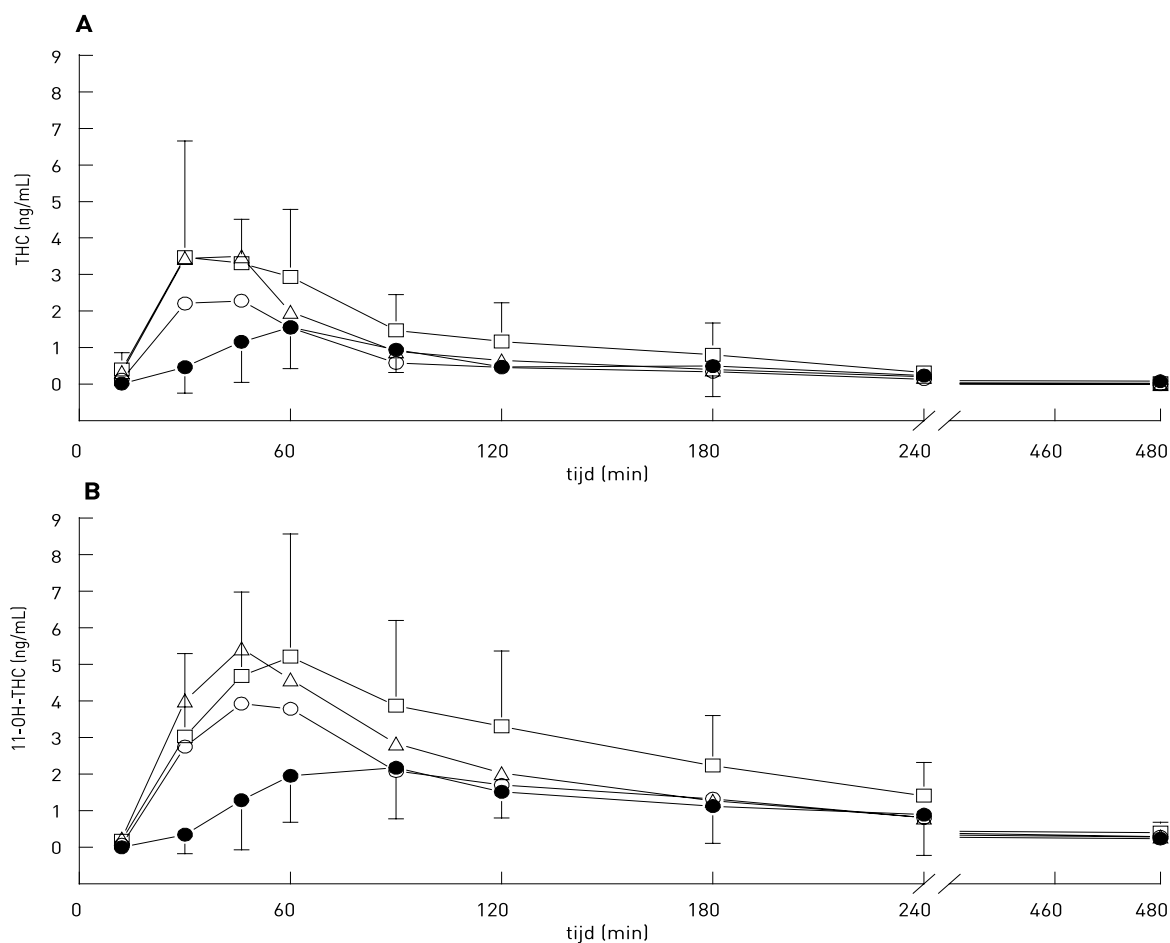
PD-metingen zijn uitgevoerd als testblokken op de volgende tijdstippen: tweemaal voor dosering, op 15, 32, 47, 62, 92 minuten en op 2 minuten na 2, 3, 4, 6 en 8 uur.

Binnen drie weken voor de eerste studiedag hadden de vrijwilligers een trainingssessie om gewend te raken aan de testen en om leereffecten tijdens de studie te voorkomen.

Met de *body sway*-meter is de stabiliteit van de lichaams-houding gemeten op een eerder beschreven wijze [12].

Met behulp van visueel-analoge schalen (VAS'en) van Bond en Lader zijn subjectieve alertheid, gemoed en kalmte gemeten [16]. De Bowdle-VAS'en voor psychedelische effecten zijn gebruikt om het subjectieve 'high'-gevoel te meten, evenals schalen van interne en externe perceptie [12, 17]. De gegevens zijn geclusterd, logaritmisch getransformeerd en uitgedrukt in eenheden zoals beschreven door Zuurman e.a. [12].

Figuur 1 Concentraties Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) (A) en 11-OH-THC (B) na 5,0 mg sublinguaal en 5,0, 6,5 en 8,0 mg oraal toegediend Namisol zoals geschat met een *mixed model*



Gesloten rondjes zijn 5,0 mg sublinguaal THC, open rondjes zijn 5,0 mg oraal, driehoekjes zijn 6,5 mg oraal en vierkantjes zijn 8,0 mg oraal THC. *Error bars* geven de standaarddeviaties aan.

Tabel 3 Populatiefarmacokinetische parameters voor Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) na inname van de orale tabletformulering (Namisol)

Parameter	THC		11-OH-THC		
	Schatting (RSE)	IV	Schatting (RSE)	IV	
Klaring/ F ($L \times \text{min}^{-1}$)*	26,5 (11%)	28,4	9,53 (25%)	70,4	
Centraal distributievolumen/ F (L)*	889 (23%)	56,3	52,6 (48%)	413	
Perifeer distributievolumen/ F (L)*	1790 (22%)	–	1010 (15%)	21,1	
Intercompartmentele klaring/ F ($L \times \text{min}^{-1}$)*	13,3 (17%)	–	4,46 (35%)	50,7	
Absorptieconstante (min^{-1})	0,0401 (22%)	–	–	–	–
Proportionele residuale fout (standaarddeviatie/gemiddelde)	0,509 (8%)	–	0,461 (6%)	–	–
Absorptievertragingstijd (min)	11,5 (1%)	–	–	–	–

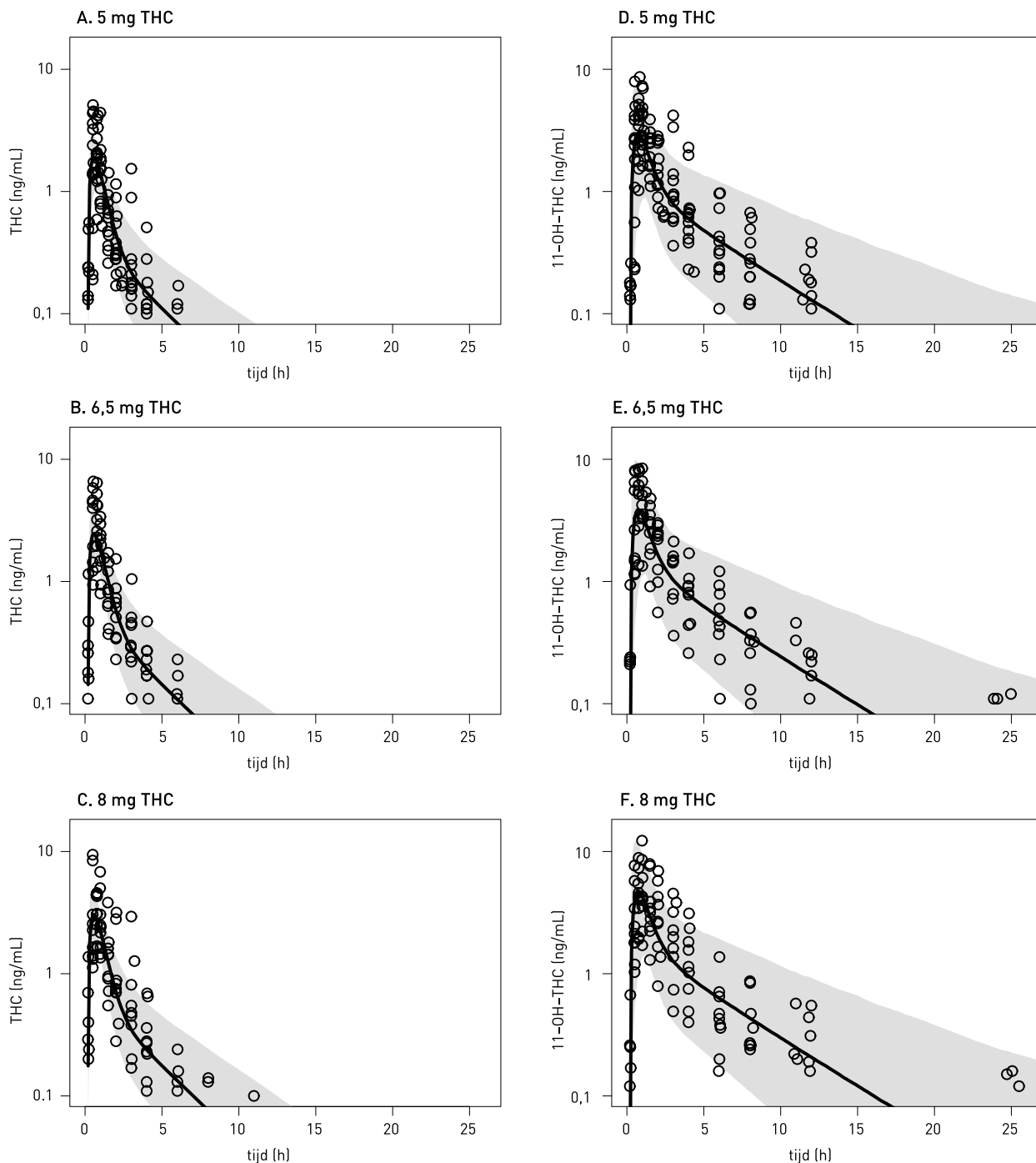
IV: interindividuele variatie (variatiecoëfficiënt; %); RSE: relatieve standaardfout (%).

* De biologische beschikbaarheid (F) kon in deze studie niet worden berekend.

Elektrocardiogrammen (Cardiofax V met het ECAPS 12-analyseprogramma van Nihon Kohden) zijn opgenomen na 5 minuten in liggende positie op de volgende tijdstippen: voor dosering, 1 uur 15 minuten en 24 uur 8 minuten (alleen deel II). Verder zijn QT-correcties van

Bazett and Fridericia toegepast. Hartfrequentie- en bloeddrukmetingen (Nihon-Kohden BSM-1101K of Colin Pressmate BP 8800) voor veiligheidsmetingen zijn uitgevoerd na een zittende positie van 5 minuten op de volgende tijdstippen: voor dosering, 1 uur 3 minuten en 23 uur 58 minuten

Figuur 2 Visual predictive checks (VPC) van concentraties Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) (A-C) en 11-OH-THC (D-F)



THC werd gegeven als enkele orale dosis. De rondjes zijn de werkelijk gemeten waarden, het grijze gebied is de voorspelde variatie. De ondergrens voor kwantificering van THC en 11-OH-THC is 0,100 ng/mL.

(alleen deel II). Tijdpunten van hartfrequentiemetingen als PD-eindpunten staan hierboven beschreven.

Body sway is logaritmisches getransformeerd om voor log-normale distributie te corrigeren. Alle PD-parameters zijn geanalyseerd met een *mixed model*-variantieanalyse (SAS PROC MIXED) met proefpersoon, proefpersoonbehandeling en proefpersoontijd als willekeurige effecten, en met geslacht, behandeling, studiedag, tijd, behandeling-geslacht en behandeling-tijd als gekozen effecten en de gemiddelde beginwaarde als covariaat. Alle behandelingen zijn vergeleken binnen het eigen deel I of II. Effecten tot 5% zijn als significant beschouwd.

Gegevensanalyse

Omdat het eerste studiedeel niet placebogecontroleerd was, is de statistische analyse van de veiligheids- en PD-parameters voor beide delen apart uitgevoerd. Voor de

PK-parameters zijn alle behandelingen samen geanalyseerd.

Resultaten

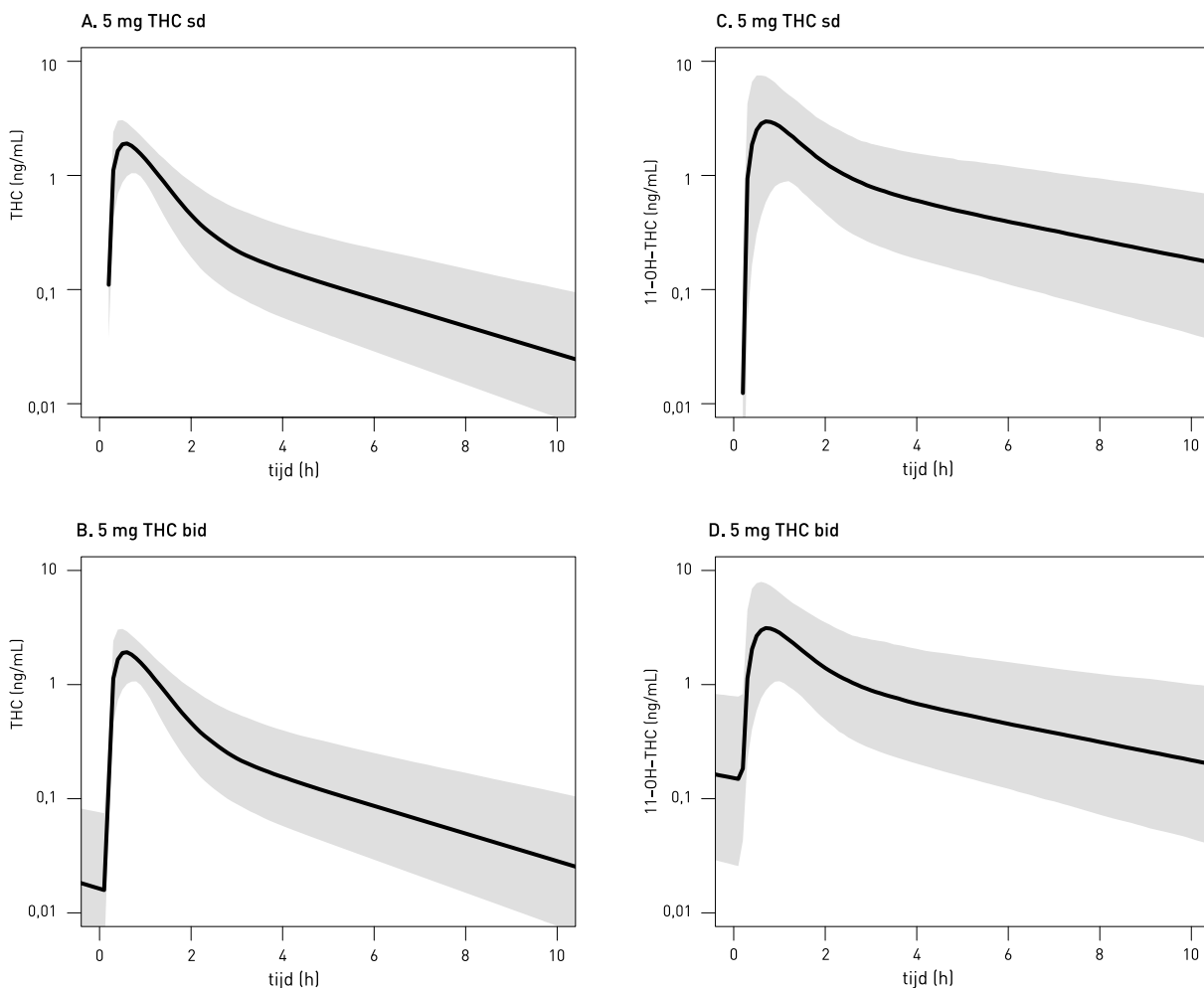
Vrijwilligers

In deel I zijn 14 vrijwilligers (7 mannen, 7 vrouwen) geïncubeerd om 12 complete datasets over te houden. Voor de PD- en PK-analyses zijn de datasets van 13 vrijwilligers gebruikt. 2 vrijwilligers vielen uit (1 na een bijwerking en 1 om persoonlijke redenen). 4 mannen en 5 vrouwen uit deel I gingen door naar deel II. Een demografisch overzicht staat in tabel 1.

Bijwerkingen

Alle bijwerkingen waren licht tot matig en gingen vanzelf over. Tijdens de eerste studiedag kreeg een vrijwilliger

Figuur 3 Stochastische simulaties (n = 2000) van het concentratieverloop van Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) en 11-OH-THC



Concentraties van Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) (A, B) en 11-OH-THC (C, D) na een enkele dosis (sd) van 5 mg THC (A, C) en na 21 doses van 5 mg THC tweemaal per dag (bid) (B, D).

Tabel 4 Farmacodynamische effecten van verschillende doseringen Namisol. Behandelverschillen zijn weergegeven in geschatte 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI95) en P-waarden

Parameter	Deel I (n = 13)			Deel II (n = 9)			8,0 mg oraal vs placebo	
	5,0 mg oraal vs 5,0 mg sublinguaal			6,5 mg oraal vs placebo				
	LSM	BI95	P	LSM	BI95	P	LSM	BI95
Body sway (%)	7,66	-4,62-21,53	0,2037	22,06	-1,05-50,57	0,0610	60,82	29,46-99,79
VAS alertheid (mm)	-0,3	-2,0-1,5	0,7124	-1,4	-3,2-0,4	0,1161	-2,7	-4,5- -0,9
VAS gemoed (mm)	0,8	-0,1-1,6	0,0653	0,1	-0,3-0,5	0,5357	0,2	-0,2-0,6
VAS kalmte (mm)	1,8	0,1-3,5	0,0443*	0,7	-0,1-1,4	0,0665	0,5	-0,2-1,2
VAS 'high'-gevoel (U)†	0,111	-0,042-0,265	0,1347	0,229	0,073-0,384	0,0071*	0,256	0,093-0,418
VAS externe perceptie (U)†	0,037	-0,017-0,090	0,1482	0,061	0,002-0,121	0,0446*	0,078	0,019-0,137
VAS interne perceptie (U)†	0,006	-0,014-0,026	0,5247	0,013	-0,003-0,029	0,1057	0,002	-0,015-0,019
Hartfrequentie (slagen/min)	0,2	-3,6-4,0	0,9261	5,3	2,4-8,2	0,0019*	5,6	2,7-8,5

* Significant verschil.

† Logaritmisches getransformeerde VAS-scores (in mm + 2) zijn gegeven in eenheden (U).

een vasovagale collaps op 32 minuten na de inname van Namisol 5 mg oraal + sublinguale placebo-toediening. Vanwege het mogelijke verband met de behandeling werd de studiedeelnemer beëindigd. De aantallen en typen bijwerkingen in deel I waren gelijk verdeeld over de sublinguale en orale toedieningen. In deel II waren er, vergeleken met placebo, meer vrijwilligers in de THC-behandelarmen met bijwerkingen. Deze waren vooral neurologisch of psychiatrisch van aard (vooral een 'high'-gevoel). De hartfrequentie nam toe na behandeling en werd als een PD-parameter geanalyseerd.

Farmacokinetiek

In tabel 2 staan de niet-compartmentele PK-parameters van sublinguaal en oraal toegediend THC. In figuur 1 zijn de concentratieprofielen van THC en 11-OH-THC afgebeeld. De orale toedieningsmethode is gekozen op basis van de tussentijdse PK-analyse die een kortere t_{\max} en een grotere C_{\max} (beide niet statistisch significant) uitwees. Dit kan duiden op het sneller bereiken van een groter effect na orale THC-toediening. Sublinguale toediening resulteerde in een significant langere $t_{1/2}$ (+122 minuten). De dosisgecorrigeerde 11-OH-THC-concentratiepiek verschilde tussen orale en sublinguale toediening ($0,30 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$). De $t_{1/2}$ was korter bij 5 mg dan bij 6,5 en 8,0 mg (respectievelijk 115 en 110 minuten).

Het tweecompartimentenmodel voor de THC-PK had een eersteordeabsorptie, lineaire eliminatie en een vertragingstijd. Voor de restvariantie is een proportioneel model gebruikt. De schattingen voor klaring en volumes zijn gemaakt zonder de waarde voor biologische beschikbaarheid (F) vanwege het ontbreken van een intraveneuze toediening. Het perifere distributievolume van THC was ongeveer tweemaal zo groot als het centrale (tabel 3) en het

perifere distributievolume van 11-OH-THC was ongeveer negentien keer zo groot als het centrale volume (tabel 3). Bijna alle parameters hadden een relatieve standaardfout (RSE) onder de 30%. Een overzicht van de PK-parameters is weergegeven in tabel 3. VPC's laten zien dat de THC- en 11-OH-THC-modellen de variabiliteit gedurende de *wash-out* iets hebben overschat (figuur 2).

Het THC-PK-model is gebruikt voor een simulatie van THC- en 11-OH-THC-concentraties van een meervoudig doseringsschema (tweemaal daags 5 mg THC) (figuur 3). Hierin vallen de plasmaconcentraties van THC en 11-OH-THC in *steady state* niet onder de ondergrens voor kwantificering (LLOQ) voordat de volgende dosering wordt toegediend. De accumulatiefactor van de THC-plasmaconcentratie bedroeg 1,02, en 1,11 voor de concentratie van 11-OH-THC.

Farmacodynamiek

Vergelijkingen van PD-parameters zijn samengevat in tabel 4. In figuur 4 staat de *body sway*-grafiek als een voorbeeld van de grafische weergave van PD-parameters. Er waren geen klinisch significante PD-verschillen na orale en sublinguale toediening van Namisol. In deel II waren er in de behandelarm met 6,5 mg THC significante toenames voor VAS externe perceptie, 'high'-gevoel en hartfrequentie. 8 mg THC gaf een verlaging op de VAS alertheid en toenames voor *body sway*, VAS externe perceptie, 'high'-gevoel en hartfrequentie vergeleken met placebo. De THC-effecten veranderden dosisproportioneel. Het *body sway*-effect was significant groter na 8,0 mg THC dan na 6,5 mg.

Beschouwing

De momenteel beschikbare orale THC-formuleringen en andere op cannabis gebaseerde geneesmiddelen heb

hante verschillen van de *least square means* (LSM) met

8,0 mg vs 6,5 mg oraal

P	LSM	BI95	P
0,0003*	31,76	6,53-62,96	0,0145*
0,0057*	-1,3	-3,1-0,5	0,1390
0,3686	0,1	-0,4-0,5	0,7815
0,1246	-0,1	-0,9-0,6	0,7080
0,0044*	0,027	-0,129-0,183	0,7145
0,0141*	0,017	-0,042-0,076	0,5507
0,8312	-0,011	-0,028-0,005	0,1632
0,0014*	0,3	-2,7-3,2	0,8524

ben over het algemeen een ongunstig PK-profiel en zijn daardoor moeilijk te doseren. De nieuwe THC-formulering Namisol is ontwikkeld om minder variatie in absorptie te verkrijgen zodat het effectprofiel verbetert en het middel nauwkeuriger kan worden gedoseerd. Het onderzoek met gezonde vrijwilligers was opgezet ter vergelijking van de orale en sublinguale toedieningswijze van Namisol en om het effect van verschillende doseringen van de toedieningswijze met het gunstigste PK/PD-profiel te onderzoeken.

Toedieningsmethode

Tussen de orale en sublinguale toedieningsvormen zijn slechts kleine PK-verschillen gevonden. In vergelijking met de sublinguale toediening waren na orale toediening de piek-plasmaconcentraties van THC en 11-OH-THC iets hoger en was de halfwaardetijd korter. Dit kan worden verklaard door een relatief kleine absorptieconstante van THC van het mondslimvlies naar het bloed, en een absorptie die wellicht langzamer is dan de eliminatie of de distributie als gevolg van het lipofiele karakter van THC. Het gunstige PK-profiel na orale toediening vertaalt zich waarschijnlijk naar een gunstiger effectprofiel dan na sublinguale toediening, zoals een sneller begin van de effecten en een grotere doseringsnauwkeurigheid. Om deze redenen en vanwege de praktischere toedieningsprocedure werd bij het vervolgonderzoek gebruikgemaakt van de orale toedieningsvorm.

Farmacokinetiek

Oraal toegediend Namisol bereikte sneller de THC-concentratiepiek (39-56 minuten) dan in andere onderzoeken met orale THC-formuleringen (60-240 minuten; nabilon 120-240 minuten; THC+CBD-spray 198-240 minuten) [7-10, 18]. Dit gold ook voor de 11-OH-THC-piekconcentratie (46-84 minuten tegenover dronabinol 120-204 minuten en

THC+CBD-spray 216-234 minuten). Als de therapeutische effecten de plasmaconcentraties volgen, zal de Namisol-tabletformulering klinische effecten sneller teweeg kunnen brengen dan de huidige geregistreerde orale THC-bevattendes middelen. Dit moet echter nog in direct vergelijkende onderzoeken worden aangetoond. De korte tijd waarin piekconcentraties THC en 11-OH-THC werden bereikt, kan worden verklaard door de relatief snelle absorptie van de Namisol-tabletformulering. De interindividuele variabiliteit van Namisol-PK-parameters was een factor twee tot vijf kleiner dan in eerdere studies met dronabinol [10, 19].

De compartimentele PK-analyse liet zien dat de terminale halfwaardetijd van 11-OH-THC korter was voor 5 mg oraal THC dan voor 6,5 en 8 mg. Dit kan worden verklaard doordat de concentratie na de dosis van 5 mg sneller onder de detectielimiet valt dan voor de hogere doses, waardoor de werkelijke halfwaardetijd niet noodzakelijkerwijs korter is.

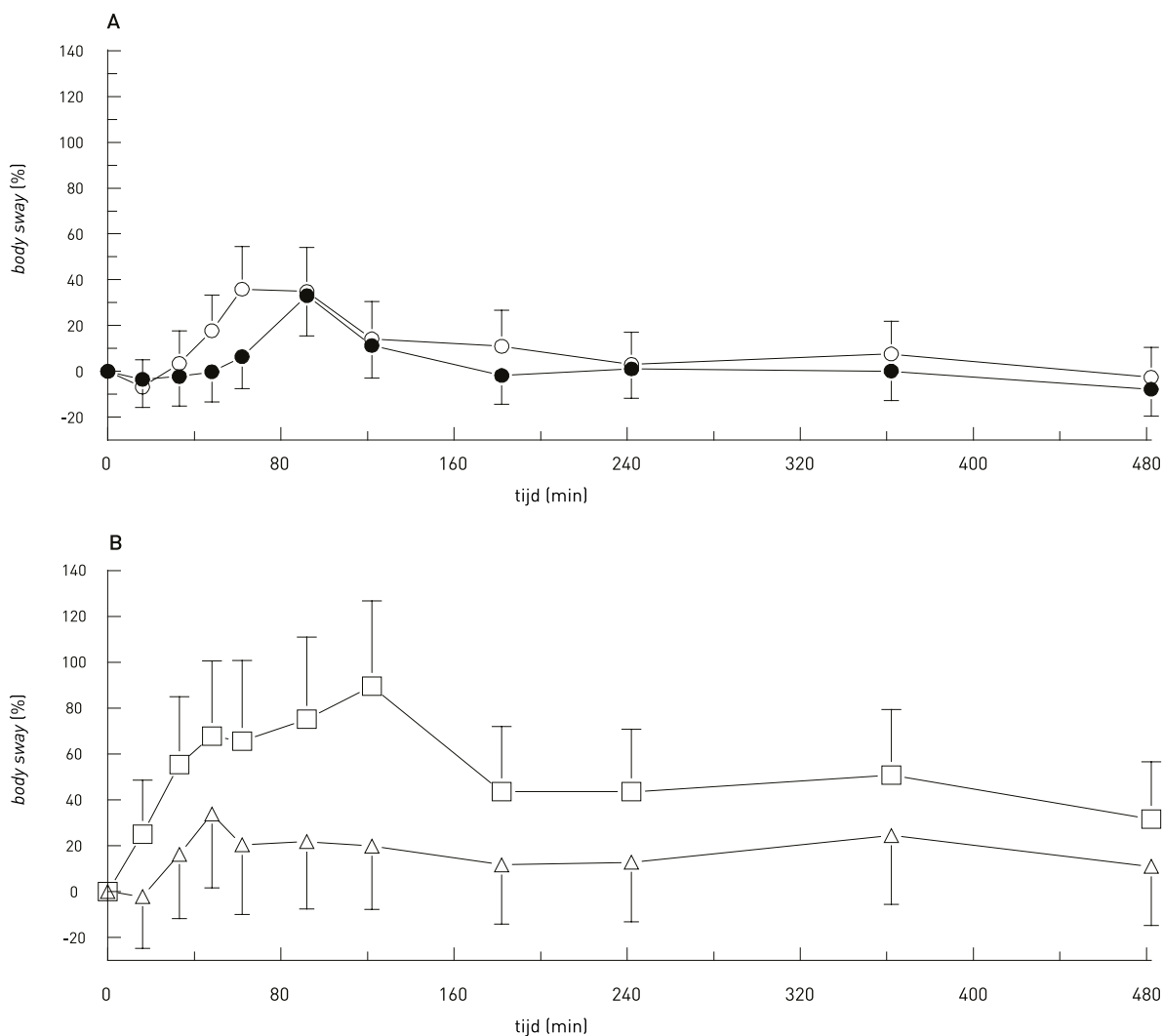
Vergeleken met een intraveneuze toediening en een inhalatie was na de orale toediening van de Namisol-tabletten de concentratie van 11-OH-THC relatief hoog [5, 18, 20]. De verhouding van 11-OH-THC en THC, gebaseerd op piekconcentraties in het plasma, was 1:30 voor intraveneuze toedieningen en 1:7 voor inhalatie, terwijl dit 1:0,6-0,8 was voor de Namisol-tabletformulering [4, 14, 21]. Eerdere onderzoeken met oraal dronabinol en de mondspray (Sativex) lieten ook een lagere metabolietconcentratie zien dan bij de Namisol-tablet (11-OH-THC: THC was 1:1,2-2,0) [8, 9]. De oorzaak voor de relatief hoge verhouding 11-OH-THC:THC kon niet op basis van de uit dit onderzoek verkregen gegevens worden achterhaald.

Hoge metabolietconcentraties geven aan dat er na toediening van Namisol-tabletten een aanzienlijk *first pass*-metabolisme optreedt. Gezien een absorptieratio van 0,04/minuut volgens het PK-model is het mogelijk dat THC een relatief lange tijd in het maagdarmkanaal blijft, waarbij een groot deel plaatselijk al tot 11-OH-THC wordt gemetaboliseerd. Deze metaboliet wordt vervolgens naar het bloed getransporteerd van waaruit hij minder snel geabsorbeerd wordt dan THC door het minder lipofiele karakter ervan. Tegelijkertijd gaat THC vanuit het bloed snel over naar het vetweefsel, wat leidt tot relatief lage plasmaconcentraties. Een langer bloedaftnameschema en een lagere LLOQ voor THC en de metabolieten zijn essentieel om de complexe PK van THC verder te kunnen begrijpen.

Farmacodynamiek

Hoewel bij deel I de THC-plasmaconcentraties na de inname van de Namisol-formulering relatief laag waren, waren de PD-effecten groter dan verwacht en vergelijkbaar met de effecten in een onderzoek waarin inhalatie van THC tot hoge concentratiepieken leidde [12]. Dit kan wijzen op een sterk farmacologisch effect van de 11-OH-metaboliet.

Omdat deel I geen informatie opleverde over de dosisproportionaliteit van de Namisol-tabletformulering, werden vanwege de veiligheid en verdraagbaarheid in deel

Figuur 4 Effectprofielen van *body sway* tegen de tijd

Weergegeven zijn de *least square means* in percentages (gecorrigeerd voor de beginwaarde) met 95%-betrouwbaarheidsintervallen in de *error bars*.

A: resultaten van deel I met 5,0 mg sublinguaal toegediend Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) als gesloten rondjes en 5,0 mg oraal toegediend THC als open rondjes.

B: resultaten van deel II met 6,5 mg oraal toegediend THC als driehoekjes en 8,0 mg oraal toegediend THC als vierkantjes.

II twee conservatief laag gekozen doseringen (6,5 en 8 mg) onderzocht. De eerste PD-effecten van 6,5 en 8 mg Namisol waren 15 minuten na inname, tijdens het eerste testblok, al waarneembaar. De Namisol-tabletformulering kwam daardoor sneller tot een effect dan dronabinol (0,5-1 uur) [22]. Het profiel van de PD-effecten was beter vergelijkbaar met de concentratiecurve van 11-OH-THC dan met die van THC. De resultaten van dit onderzoek geven aan dat bij patiënten de klinische effecten al kort na inname van de Namisol-tabletformulering zullen optreden. In toekomstige onderzoeken bij gezonde vrijwilligers en patiënten zal de relatie tussen PK en PD en de afzonderlijke bijdragen van THC en 11-OH-THC verder moeten worden onderzocht.

Conclusie

Samengevat laat dit onderzoek zien dat Namisol, een nieuwe orale THC-formulering, goed wordt verdragen en snel wordt geabsorbeerd. Na inname van de Namisol-tabletformulering wordt de piek-plasmaconcentratie binnen één uur bereikt, waarbij maximale PD-effecten binnen 1 tot 2 uren na toediening waarneembaar zijn. Vergeleken met de literatuurgegevens van geregistreerde dronabinolformuleringen en op cannabis gebaseerde geneesmiddelen lijkt de Namisol-tabletformulering in patiënten gunstigere PK- en PD-eigenschappen te hebben. Aanvullende klinische onderzoeken zijn echter nodig om aan te tonen of deze mogelijke voordelen ook

werkelijk aanwezig zijn en daarbij therapeutisch relevant zijn.

Deze studie is mogelijk gemaakt door een subsidie van het Europese Fonds voor Regionale Ontwikkeling (EFRO) toegekend aan Echo Pharmaceuticals.

Literatuur

- 1 Buccellato E, Carretta D, Utan A, et al. Acute and chronic cannabinoid extracts administration affects motor function in a CREAE model of multiple sclerosis. *J Ethnopharmacol.* 2011 Feb 16;133(3):1033-8.
- 2 Baker D, Pryce G, Croxford JL, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature.* 2000 Mar 2;404(6773):84-7.
- 3 Alexander SP, Mathie A, Peters JA. Guide to Receptors and Channels (GRAC), 3rd edition. *Br J Pharmacol.* 2008 Mar;153 Suppl 2:S1-209.
- 4 Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327-60.
- 5 Wilson RS, May EL. Analgesic properties of the tetrahydrocannabinols, their metabolites, and analogs. *J Med Chem.* 1975 Jul;18(7):700-3.
- 6 Karler R, Turkkanis SA. Different cannabinoids exhibit different pharmacological and toxicological properties. *NIDA Res Monogr.* 1987;79:96-107.
- 7 Davis MP. Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008 Jan;17(1):85-95.
- 8 Schwilke EW, Schwoppe DM, Karschner EL, et al. Delta9-tetrahydrocannabinol (THC), 11-hydroxy-THC, and 11-nor-9-carboxy-THC plasma pharmacokinetics during and after continuous high-dose oral THC. *Clin Chem.* 2009 Dec;55(12):2180-9.
- 9 Karschner EL, Darwin WD, Goodwin RS, Wright S, Huestis MA. Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral delta9-tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration. *Clin Chem.* 2011 Jan;57(1):66-75.
- 10 Naef M, Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden A, Brenneisen R. The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions. *Pain.* 2003 Sep;105(1-2):79-88.
- 11 Wall ME, Perez-Reyes M. The metabolism of delta 9-tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in man. *J Clin Pharmacol.* 1981 Aug-Sep;21(8-9 Suppl):178S-189S.
- 12 Zuurman L, Roy C, Schoemaker RC, et al. Effect of intrapulmonary tetrahydrocannabinol administration in humans. *J Psychopharmacol.* 2008 Sep;22(7):707-16.
- 13 Bossong MG, van Berckel BN, Boellaard R, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology.* 2009 Feb;34(3):759-66.
- 14 Strougo A, Zuurman L, Roy C, et al. Modelling of the concentration-effect relationship of THC on central nervous system parameters and heart rate - insight into its mechanisms of action and a tool for clinical research and development of cannabinoids. *J Psychopharmacol.* 2008 Sep;22(7):717-26.
- 15 Zhang L, Beal SL, Sheiner LB. Simultaneous vs. sequential analysis for population PK/PD data I: best-case performance. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2003 Dec;30(6):387-404.
- 16 Bond A, Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol.* 1974;47(3):211-8.
- 17 Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne RP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. *Anesthesiology.* 1998 Jan;88(1):82-8.
- 18 Label: CESAMET- nabilone capsule. Aliso Viejo: Valeant Pharmaceuticals North America; 2009. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drug-Info.cfm?id=13020>. Geraadpleegd 2015 Mar 25.
- 19 Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther.* 1983 Sep;34(3):352-63.
- 20 Committee for medicinal products for human use. Guideline on the investigation of bioequivalence. London: European Medicines Agency; 2010 Jan 20. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf. Geraadpleegd 2015 Apr 3.
- 21 Naef M, Russmann S, Petersen-Felix S, Brenneisen R. Development and pharmacokinetic characterization of pulmonary and intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans. *J Pharm Sci.* 2004 May;93(5):1176-84.
- 22 MARINOL® (Dronabinol) Capsules. High Point: Unimed Pharmaceuticals; 2004 Sep. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05N-0479-emc0004-04.pdf>. Geraadpleegd 2015 Mar 25.