

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 021 218**

(51) Int. Cl.:

A61K 47/10	(2007.01)	A61P 29/00	(2006.01)
A61K 47/26	(2006.01)		
A61K 9/107	(2006.01)		
A61K 47/44	(2007.01)		
A61K 9/19	(2006.01)		
A61K 9/48	(2006.01)		
A61K 31/05	(2006.01)		
A61K 31/352	(2006.01)		
A61P 3/04	(2006.01)		
A61P 25/04	(2006.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2017 PCT/IL2017/051097**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2018 WO18061007**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2017 E 17790855 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2025 EP 3518979**

(54) Título: **Formulaciones diluibles de cannabinoides y procesos para su preparación**

(30) Prioridad:

29.09.2016 IL 24814916

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.05.2025

(73) Titular/es:

**VISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY
OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM
LTD. (100.00%)
Hi-Tech Park, Edmond J. Safra Campus, Givat
Ram
91390 Jerusalem, IL**

(72) Inventor/es:

**GARTI, NISSIM;
GARTI LEVI, SHARON y
EDRI, ROTEM**

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 021 218 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones diluibles de cannabinoides y procesos para su preparación

5 Campo tecnológico

La presente divulgación proporciona formulaciones cargadas con cannabinoides, así como procesos para su preparación.

10 Antecedentes de la técnica

Las referencias que se consideran relevantes como antecedentes de la materia objeto actualmente divulgada se enumeran a continuación:

- 15 [1] WO 2008/058366
- [2] A. Sernath, A. Aserin, Advances in Colloid and Interface Science 2006, 128
- [3] A. Sernath, A. Aserin, N. Garti, Journal of Colloid and Interface Science 2006, 299, 900-909
- [4] A. Sernath, A. Aserin, N. Garti, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 2006, 83
- 20 [5] N. Garti, A. Sernath, A. Aserin, R. Lutz, Soft Matter 2005, 1
- [6] A. Sernath, A. Aserin, L. Ziserman, D. Danino, N. Garti, Journal of Controlled Release 2007, 119
- [7] WO 03/105607
- [8] US 2008/279940
- [9] CN 103 110 582
- 25 [10] WO 03/105607 Vandamme Th F: "Microemulsions as ocular drug delivery systems: recent developments and future challenges", Progress in retinal and eye research, Oxford, Reino Unido, vol. 21, n.º 1, 1 de enero de 2002 (01-01-2002), páginas 15-34, XP002630484, ISSN: 1350-9462
- [11] WO 2016/022936

30 El reconocimiento de las referencias anteriores en el presente documento no debe inferirse en el sentido de que estas sean de alguna manera relevantes para la patentabilidad de la materia objeto actualmente divulgada.

Antecedentes

35 Los cannabinoides se han utilizado durante muchos años para aliviar el dolor y los síndromes relacionados con la inflamación, así como otras indicaciones terapéuticas (incluido glaucoma, dolor neuropático, esclerosis múltiple, SIDA, fibromialgia, náuseas y otros). Los cannabinoides son una familia de muchos compuestos activos que se encuentran principalmente en las inflorescencias pistiladas productoras de resina de las plantas de cannabis. Aunque hasta el momento se ha identificado una variedad de compuestos cannabinoides en la bibliografía, dos compuestos en particular han sido el foco de interés para usos medicinales: tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD).

40 Si bien el THC es un compuesto psicoactivo con efectos adversos duraderos en el usuario, CBD no se identifica como un agente psicotrópico y se considera seguro para el consumo en diversas vías de administración. Ambos compuestos se encuentran típicamente como una mezcla, en diversos intervalos de concentración, en la fuente vegetal. Para la formulación en composiciones farmacéuticas, los cannabinoides a menudo se extraen de la fuente vegetal mediante diversos métodos o se fabrican sintéticamente.

50 Uno de los métodos comúnmente utilizados es la extracción mediante aceites portadores, en la que el aceite portador se usa como disolvente para la extracción de las especies de cannabinoides de la fuente vegetal. Dado que los tricomas llenos de aceite de las inflorescencias son liposolubles, los aceites vegetales naturales son una forma eficaz de extraer la mezcla de especies de cannabinoides de la resina cargada con cannabinoides.

Otro método utilizado a menudo es la extracción con disolventes orgánicos, que se seleccionan entre disolventes capaces de disolver cannabinoides. Tal extracción requiere la adaptación del disolvente para una extracción eficaz. Sin embargo, es difícil eliminar las trazas del disolvente del producto final, reduciendo el grado de pureza y la seguridad del extracto resultante.

60 Otro método que se usa para obtener la extracción de diversos compuestos de diversas fuentes vegetales es la extracción de CO₂ supercrítico. En el proceso de extracción de CO₂, se usa CO₂ en condiciones supercríticas (*es decir*, alta temperatura y presión) como disolvente para las especies de cannabinoides. Aunque es muy eficaz para extraer una variedad de compuestos de la fuente vegetal, esta técnica es a menudo más complicada y costosa en comparación con la extracción líquida.

65 Aunque existen diversos métodos para la extracción de cannabinoides, estos tienen la desventaja común de baja selectividad. A saber, los métodos de extracción conocidos hasta la fecha extraen diversas especies de cannabinoides de la fuente vegetal, dando como resultado con frecuencia una mezcla de CBD y THC, dificultando la posterior formulación y uso de CBD en composiciones farmacéuticas.

La biodisponibilidad de los cannabinoides administrados por vía oral, tópica u oftálmica en productos disponibles comercialmente a menudo se encuentra deficiente e insuficiente, lo que conduce a efectos terapéuticos deficientes. Existe la necesidad de mejorar la solubilidad o solubilización, potenciar la biodisponibilidad y absorción mediante un sistema de administración que no sea fumar.

5 Descripción general

10 La solubilización de cannabinoides se proporciona en la presente divulgación mediante el uso de una formulación única. Como se detalla adicionalmente en el presente documento, las formulaciones de esta divulgación tienen la capacidad de estar altamente cargadas con diversos cannabinoides. Además, la presente divulgación proporciona procesos para obtener dicha formulación cargada con cannabinoides, así como diversas composiciones farmacéuticas y formas de administración que la comprenden.

15 En uno de sus aspectos, esta divulgación proporciona una formulación cargada con cannabinoides que comprende al menos un aceite en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5 y el 20 % en peso, al menos un tensioactivo hidrófilo, al menos un cotensioactivo y al menos el 0,1 % en peso de al menos un cannabinoide, estando la formulación en una forma de microemulsión sin agua que tiene un tamaño de gota de entre aproximadamente 5 nm y 20 aproximadamente 100 nm, y seleccionándose dicho al menos un cannabinoide de ácido cannabigerólico (CBGA), monometiléter de ácido cannabigerólico (CBGAM), cannabigerol (CBG), monometiléter de cannabigerol (CBGM), ácido cannabigerovarínico (CBGVA), cannabigerovarina (CBGV), ácido cannabicroménico (CBCA), cannabicromeno (CBC), ácido cannabicromearínico (CBCVA), cannabicromearina (CBCV), ácido cannabidiólico (CBDA), cannabidiol (CBD), monometiléter de cannabidiol (CBDM), cannabidiol-C₄ (CBD-C₄), ácido cannabidivarínico (CBDVA), cannabidiolcol (CBD-C₁), ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico A (THCA-A), ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico B (THCA-B), delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico-C₄ (THCA-C₄), delta-9-tetrahidrocannabinol-C₄ (THCA-C₄), ácido delta-9-tetrahidrocannabivarínico (THCVA), delta-9-tetrahidrocannabivarina (THCV), ácido delta-9-tetrahidrocannabiorcónico (THCA-C₁), delta-9-tetrahidrocannabiorcol (THC-C₁), delta-7-cis-isotetrahidrocannabivarina, ácido delta-8-tetrahidrocannabinólico A (Δ^8 -THCA), delta-8-tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC), ácido cannabiciclólico (CBLA), cannabiciadol (CBL), cannabiciclarina (CBLV), ácido cannabielsóico A (CBEA-A), 30 ácido cannabielsóico B (CBEA-B), cannabielsóna (CBE), ácido cannabinólico (CBNA), cannabinol (CBN), metiléter de cannabinol (CBNM), cannabinol-C₄ (CBN-C₄), cannabivarina (CBV), cannabinol-C₂ (CBN-C₂), cannabiorcol (CBN-C₁), cannabinodiol (CBND), cannabinodivarina (CBVD), cannabinotriol (CBT), 10-etoxi-9-hidroxi-delta-6a-tetrahidrocannabinol, 8,9-dihidroxi-delta-6a-tetrahidrocannabinol, cannabinotriolvarina (CBTV), etoxi-cannabinotriolvarina (CBTVE), deshidrocannabifurano (DCBF), cannabifurano (CBF), cannabicromanon (CBCN), cannabicitrano (CBT), 10-oxo-delta-6a-tetrahidrocannabinol (OTHC), delta-9-cis-tetrahidrocannabinol (cis-THC), 3,4,5,6-tetrahidro-7-hidroxi- α - α -2-trimetil-9-n-propil-2,6-metano-2H-1-benzoxocin-5-metanol (OH-iso-HHCV), cannabiripsol (CBR), trihidroxi-delta-9-tetrahidroxicannabinol (triOH-THC).

40 Las formulaciones de esta divulgación están típicamente en forma de microemulsiones. Las microemulsiones (ME) son vehículos bien conocidos para la administración intravenosa de fármacos debido a su formación espontánea, alta capacidad de solubilización y estabilidad física [1]. Un tipo específico de microemulsiones son las microemulsiones formadas espontáneamente, caracterizadas por un tamaño de gota a nanoscala, que son una categoría nueva y avanzada de vehículos de administración. Estas microemulsiones se han estudiado previamente y se ha demostrado su capacidad para solubilizar fármacos y nutracéuticos no solubles [2-7]. Las formulaciones son sistemas de 45 microemulsión autoensamblados de nanogotas, que comprenden tensioactivos y aceite. Los sistemas de la presente divulgación, como se explicará más adelante en el presente documento, comprenden al menos un aceite, al menos un tensioactivo hidrófilo y al menos un disolvente, y pueden comprender además componentes adicionales tales como co-tensioactivos, codisolventes y fosfolípidos. En la presente divulgación, el término *microemulsión (microemulsiones)* se referirá a tales formulaciones, a menos que se defina otra cosa. Los términos "*microemulsión*" y "*formulación*" se usarán indistintamente.

50 Las formulaciones de esta divulgación pueden estar en forma de concentrados sustancialmente libres de agua (que contienen hasta un 10 % en peso de agua) que pueden diluirse completa y progresivamente con fase acuosa para formar microemulsiones. La forma concentrada de la presente divulgación, como se explicará más adelante, es completamente diluyible con agua, al contrario de las microemulsiones convencionales conocidas en la técnica. Las *formulaciones diluidas (microemulsiones diluidas)* son estructuras uniformes (monodispersas) de tamaño nanométrico, que exhiben una tensión interfacial cero entre la fase oleosa y la fase acuosa que se comporta como fluidos newtonianos. Las formulaciones se autoensamblan al mezclar los tensioactivos y el aceite para formar micelas inversas libres de agua. Tras la dilución con agua o soluciones acuosas, se forman micelas hinchadas con agua o nanogotas de agua en aceite, pudiendo invertirse en mesofases bicontinuas en presencia de una fase acuosa, *por ejemplo* agua. Tras una mayor dilución, experimentan una inversión (tipo paraguas) en gotas de aceite en agua.

55 Sin desear quedar ligados a teoría alguna, estos sistemas están constituidos por agrupaciones solvatadas en aceite o dominios cortos de tensioactivos, sin embargo, difieren de las micelas inversas clásicas. Cuando se mezclan con pequeñas cantidades de medios acuosos, se forman tensioactivos hidratados y solvatados, y tras una mayor dilución con la fase acuosa se transforman fácilmente en nanogotas de aceite en agua (O/W) que atrapan en su núcleo las

- moléculas de cannabinoides extraídas. La transformación a microemulsiones O/W es espontánea, es decir sin la necesidad de emplear cizallamiento, fuerzas mecánicas o condiciones de calentamiento excesivas. Los cannabinoides quedan atrapados en el núcleo de las micelas inversas y permanecen en la interfaz entre la fase oleosa y la fase acuosa tras la dilución en la región bicontinua; posteriormente, las moléculas de cannabinoides se ubican en el núcleo 5 de las gotas una vez que se forma la microemulsión O/W. Las interacciones (complejación física) entre el cannabinoides y los tensioactivos (así como los co-tensioactivos, cuando se usan) permiten mantener el cannabinoides extraído dentro del núcleo de aceite a lo largo de las transformaciones estructurales de las micelas inversas en una región bicontinua y finalmente hasta la microemulsión O/W, estabilizando así la formulación y evitando la liberación no deseada del cannabinoides del núcleo de aceite antes de su administración (es decir, durante el almacenamiento).
- 10 Las formulaciones de esta divulgación proporcionan microemulsiones termodinámicamente estables, con gotas de tamaño nanométrico, que pueden almacenarse de manera segura durante períodos de tiempo prolongados, sin agregación, coalescencia o separación de fases. Las formulaciones de la invención también se caracterizan por un tamaño de gotas sustancialmente uniforme y estable, típicamente en la escala nanométrica y que tienen una 15 distribución de tamaño estrecha. La estabilidad del tamaño de gota es importante ya que los cambios en el tamaño de gota pueden perjudicar la liberación del cannabinoides una vez administrado. Además, las formulaciones cargadas con cannabinoides, cuando no están en forma diluida, están sustancialmente desprovistas de agua y, como tales, no soportan (o minimizan) el crecimiento microbiano. Además, debido a su alta estabilidad y pequeño tamaño de gota, las formulaciones pueden esterilizarse sin riesgo de autocontaminación de diversas maneras, como la esterilización 20 por calor, filtración a través de un filtro de 0,22 um, UV y otros métodos conocidos en la técnica, sin dañar la estructura beneficiosa de las formulaciones.
- En la presente divulgación, las formulaciones están diseñadas para solubilizar cannabinoides de una variedad de fuentes, de modo que la formulación cargada con cannabinoides (microemulsión cargada con cannabinoides) esté 25 sustancialmente libre de agua y pueda diluirse fácilmente o formularse adicionalmente "bajo demanda" y según la aplicación o vía de administración con cualquier tipo de solución acuosa (tampón, agua para inyección, solución salina, mezclas isotónicas y otros).
- Por lo tanto, en algunas realizaciones, la microemulsión está esencialmente desprovista de agua. La expresión 30 *esencialmente desprovista de agua* significa denotar formulaciones que contienen hasta un 10 % en peso de agua. En otras realizaciones, la formulación está libre de agua.
- Cannabinoides* son un grupo de compuestos psicoactivos y no psicoactivos que tienen una actividad sobre los receptores de cannabinoides en las células para reprimir la liberación de neurotransmisores en el cerebro. El término 35 pretende abarcar los cannabinoides que se obtienen de fuentes naturales mediante diversos procesos de tratamiento o extracción, así como a los cannabinoides obtenidos sintéticamente. Los cannabinoides se seleccionan de uno o más de ácido cannabigerólico (CBGA), monometiléter de ácido cannabigerólico (CBGAM), cannabigerol (CBG), monometiléter de cannabigerol (CBGM), ácido cannabigerovarínico (CBGVA), cannabigerovarina (CBGV), ácido 40 cannabimérico (CBCA), cannabimromo (CBC), ácido cannabicromovarínico (CBCVA), cannabicromovarina (CBCV), ácido cannabidiólico (CBDA), cannabidiol (CDB), monometiléter de cannabidiol (CBDM), cannabidiol-C₄ (CBD-C₄), ácido cannabidivarínico (CBDVA), cannabidiol (CBD-C₁), ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico A (THCA-A), ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico B (THCA-B), delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico-C₄ (THCA-C₄), delta-9-tetrahidrocannabinol-C₄ (THCA-C₄), ácido delta-9-tetrahidrocannabivarínico (THCVA), delta-9-tetrahidrocannabivarina (THCV), ácido delta-9-tetrahidrocannabiorcónico (THCA-C₁), delta-9-tetrahidrocannabiorcol (THC-C₁), delta-7-cis-iso-tetrahidrocannabivarina, ácido delta-8-tetrahidrocannabinólico A (Δ^8 -THCA), delta-8-tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC), ácido cannabiciclólico (CBLA), 45 cannabiciclol (CBL), cannabiciclovárida (CBLV), ácido cannabielsóico A (CBEA-A), ácido cannabielsóico B (CBEA-B), cannabielsófina (CBE), ácido cannabinólico (CBNA), cannabinol (CBN), metiléter de cannabinol (CBNM), cannabinol-C₄ (CBN-C₄), cannabivarina (CBV), cannabinol-C₂ (CBN-C₂), cannabiorcol (CBN-C₁), cannabinodiol (CBND), cannabinodivárida (CBVD), cannabitriol (CBT), 10-etoxi-9-hidroxi-delta-6a-tetrahidrocannabinol, 8,9-dihidroxi-delta-6a-tetrahidrocannabinol, cannabitriolvarina (CBTV), etoxi-cannabitriolvarina (CBTVE), deshidrocannabifuran (DCBF), cannabifuran (CBF), cannabicromanón (CBCN), cannabicitrano (CBT), 10-oxo-delta-6a-tetrahidrocannabinol (OTHC), delta-9-cis-tetrahidrocannabinol (cis-THC), 3,4,5,6-tetrahidro-7-hidroxi-a-a-2-trimetil-9-n-propil-2,6-metano-2H-1-benzoxocin-5-metanol (OH-iso-HHCV), cannabiripsol (CBR), trihidroxi-delta-9-tetrahidroxicannabinol (triOH-THC).
- 55 En alguna realización, el cannabinoides es CBD o CBDA.
- En otras realizaciones, el cannabinoides es THC.
- 60 En algunas realizaciones, la formulación cargada con cannabinoides comprende entre aproximadamente el 0,1 y el 12 % en peso de cannabinoides. En otras realizaciones, la formulación cargada con cannabinoides puede comprender entre aproximadamente el 0,1 y el 11 % en peso de cannabinoides, entre aproximadamente el 0,1 y el 10 % en peso de cannabinoides, entre el 0,1 y el 9 % en peso de cannabinoides, o entre aproximadamente el 0,1 y el 8 % en peso de cannabinoides. En algunas otras realizaciones, la formulación cargada con cannabinoides puede comprender entre aproximadamente el 0,5 y el 12 % en peso de cannabinoides, entre aproximadamente el 1 y el 12 % en peso de

- 5 cannabinoide, entre el 1,5 y el 12 % en peso de cannabinoide, o entre aproximadamente el 2 y el 12 % en peso de cannabinoide. En realizaciones adicionales, la formulación cargada con cannabinoideos puede comprender entre aproximadamente el 0,5 y el 11 % en peso de cannabinoides, entre aproximadamente el 1 y el 10 % en peso de cannabinoide, entre el 1,5 y el 9 % en peso de cannabinoide, o entre aproximadamente el 2 y el 8 % en peso de cannabinoide.
- 10 Como se ha indicado anteriormente, las formulaciones de esta divulgación comprenden al menos un aceite, al menos un tensioactivo hidrófilo, al menos un cotensioactivo y al menos el 0,1 % en peso de al menos un cannabinoide, comprendiendo además opcionalmente al menos un codisolvente.
- 15 10 Las formulaciones de esta divulgación pueden adaptarse adicionalmente para solubilizar otros componentes que pueden estar presentes en la fuente de cannabinoides, tal como terpenos, aceites esenciales, etc.
- 20 15 En el contexto de la presente divulgación, el término *aceite* se refiere a aceite natural o sintético en el que se disuelve el cannabinoide. Los aceites usados en las microemulsiones de esta divulgación deben aprobarse para su administración a un sujeto, incluyendo aceite mineral, aceites de parafina, aceites vegetales, glicéridos, ésteres de ácidos grasos, hidrocarburos líquidos y otros.
- 25 20 De acuerdo con algunas realizaciones, el aceite puede seleccionarse de triglicéridos de cadena media (MCT), aceite de oliva, aceite de soja, aceite de canola, aceite de algodón, palmoleína, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de colza, aceite de semillas de uva, aceite de cáñamo, aceite de granada, aceite de aguacate, aceite de hierbabuena, aceite de tomate, miristato de isopropilo, lactato de oleílo, caprilocaprato de coco, laurato de hexilo, oleil amina, ácido oleico, alcohol oleílico, ácido linoleico, alcohol linoleílico, oleato de etilo, hexano, heptanos, nonano, decano, dodecano, D-limoneno, aceite de nimbo, esencia de lavanda, aceite de hierbabuena, aceite de anís, esencia de romero, aceite de salvia, aceite de hibisco, aceite de bayas (de cualquier tipo), mentol, capsaicina, aceite de semilla de uva, aceite de calabaza, aceite de cáñamo y aceites esenciales similares o triglicéridos o ésteres de ácidos grasos y mezclas de los mismos.
- 30 25 El aceite puede estar presente en la formulación, de acuerdo con algunas realizaciones, en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5 y el 20 % en peso. De acuerdo con otras realizaciones, el aceite está presente en la formulación en una cantidad de entre aproximadamente el 1 y el 10 % en peso.
- 35 30 La formulación comprende al menos un tensioactivo hidrófilo. El término *tensioactivo hidrófilo* se refiere a tensioactivos iónicos o no iónicos que tienen una naturaleza hidrófila, es decir, un tensioactivo que tiene afinidad por el agua. Los tensioactivos ilustrativos son monolaurato de polioxietilen sorbitán, monopalmitato de polioxietilen sorbitán, monooleato de polioxietilen sorbitán y ésteres de polioxietileno de aceite de ricino saturado e insaturado, ésteres de monoglicerol etoxilados, ácidos grasos etoxilados y ácidos grasos etoxilados de ácidos grasos de cadena corta, media y larga y otros.
- 40 40 En algunas realizaciones, el al menos un tensioactivo hidrófilo se selecciona de polioxietilenos, monolaurato de sorbitán etoxilado (20EO) (T20), monoestearato/palmitato de sorbitán etoxilado (20EO) (T60), monooleato/linoleato de sorbitán etoxilado (20EO) (T80), trioleato de sorbitán etoxilado (20EO) (T85), aceite de ricino etoxilado (20EO a 40EO); aceite de ricino hidrogenado etoxilado (20 a 40 EO), estearato/plamitato de monoglicérido etoxilado (5-40 EO), aceite de ricino polioxil 35. De acuerdo con otras realizaciones, el tensioactivo hidrófilo puede seleccionarse de Solutol HS15 ((15)-hidroxiestearato de polietilenglicol), aceite de ricino de polioxilo 35, polisorbato 40 (Tween 40), polisorbato 60 (Tween 60), polisorbato 80 (Tween 80), Mirj S40, macrogolglicéridos de oleoílo, dioleato de poliglicerilo-3, hidroxiestearato etoxilado, ésteres de poliglicerol tales como monolaurato de decaglicerol, monooleato de decaglicerol, monooleato de hexaglicerol y monolaurato de hexaglicerol, monooleato de sacarosa, monolaurato de sacarosa y similares.
- 45 50 La formulación puede comprender, por algunas realizaciones, entre aproximadamente el 30 y el 85 % en peso de dicho tensioactivo hidrófilo. Mediante algunas otras realizaciones, la formulación puede comprender entre aproximadamente el 35 y el 80 % en peso de tensioactivos hidrófilos.
- 55 55 El término *co-tensioactivo* debe entenderse que abarca cualquier agente, diferente del tensioactivo hidrófilo, que es capaz (junto con el tensioactivo hidrófilo) de reducir la tensión interfacial entre la fase oleosa y una fase acuosa a casi cero (o cero) permitiendo la formación de una mezcla homogénea una vez que la formulación se mezcla con un líquido acuoso. De acuerdo con algunas realizaciones, el cotensioactivo se selecciona de polioles, diglicéridos, polioxietilenos y otros.
- 60 60 El cotensioactivo puede ser al menos un *poliol*, es decir, un alcohol que contiene al menos 2 grupos hidroxilo, por ejemplo, etilenglicol, glicerol, polietilenglicol, polipropilenglicol, sorbitol, manitol, lactitol, xilitol y otros.
- 65 65 En algunas realizaciones, el cotensioactivo puede seleccionarse de glicerol, polipropilenglicol, polietilenglicol, aceite de ricino etoxihidrogenado, ésteres de sorbitán de ácidos grasos saturados o insaturados (Spans), fosfolípidos, ceras (carnauba, cera de abejas, candelilla). En algunas realizaciones, el cotensioactivo está presente en la formulación en

una cantidad de entre aproximadamente el 1 y el 50 % en peso. En otras realizaciones, el cotensioactivo puede estar presente en la formulación en una cantidad de entre aproximadamente el 5 y el 45 % en peso.

5 El *codisolvente* puede ser un poliol, tales como propilenglicol, glicerol, xilitol o alcoholes de cadena corta tales como etanol, propanol, iso-propanol y otros.

10 Las formulaciones descritas en el presente documento son microemulsiones formadas espontáneamente, que se caracterizan por un equilibrio energético que proporciona una tensión interfacial sustancialmente nula. Tal equilibrio se puede obtener mediante la combinación de tensioactivos y co-tensioactivos. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la relación entre los tensioactivos hidrófilos y los cotensioactivos está entre aproximadamente 1:1 y 6:1 (peso/peso). En otras realizaciones, la relación entre los tensioactivos hidrófilos y los cotensioactivos puede estar entre aproximadamente 1:1 y 4:1 (peso/peso).

15 La formulación puede comprender además componentes adicionales. En algunas realizaciones, la formulación comprende además al menos un disolvente. El término *disolvente* se refiere a un compuesto orgánico, diferente del aceite, que es miscible en el aceite y junto con el mismo forman una fase oleosa homogénea que disuelve y estabiliza el cannabinoide. El disolvente puede seleccionarse, de acuerdo con algunas realizaciones, de hidrocarburos líquidos, alcoholes y otros. De acuerdo con algunas realizaciones, el disolvente puede seleccionarse de etanol, propanol, alcohol isopropílico, ácido acético, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido tartárico y sus derivados, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico y otros.

20 En algunas realizaciones, el disolvente puede estar presente en la formulación en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1 y el 25 % en peso. En algunas otras realizaciones, la formulación puede comprender entre aproximadamente el 0,1 y el 15 % en peso de disolvente.

25 Otro componente adicional en la formulación puede ser, por algunas realizaciones, al menos un fosfolípido. Pueden usarse *fosfolípidos* como lecitina de soja, lecitina de colza, lecitinas de maíz o de girasol, lecitina de huevo, Epicorn 200, Fosal 50 PG, dioleil fosfatidilcolina (DOPC), oleil palmitoil fosfatidilcolina (POPC) y las serinas correspondientes, etanolaminas, glicerol y otros. De acuerdo con dichas realizaciones, la formulación puede comprender entre 30 aproximadamente el 1 y el 10 % en peso de fosfolípidos.

35 En realizaciones adicionales, la formulación descrita en el presente documento puede comprender adicionalmente al menos un aditivo, seleccionados de antioxidantes (tocoferoles), conservantes, agentes perforantes de membrana, potenciadores de penetración transmembrana (tales como transcutol, isosorbida, ácido oleico, propilenglicol, maltodextrinas, ciclodextrinas, etc.), vitaminas solubles en aceite/agua, BHA, BHT, TBHQ, propilato y sus derivados, y otros.

40 En algunas realizaciones, la formulación comprende (i) al menos un cannabinoide, (ii) al menos un aceite seleccionado de triglicérido de cadena media (MCT), glicerina, glicerol, aceite de ricino, R(+)-limoneno, miristato de isopropilo, laurato de etilo, caprato de etilo, aceite de oliva, ácido oleico y triacetina, (iii) al menos un tensioactivo hidrófilo seleccionado de polisorbato 80 (Tween 80), aceite de ricino polioxil 35 (aceite de ricino cremophor), Mirj S40, HECO40 (aceite de ricino hidrogenado etoxi 40), Labrasol (oleoil macrogolglicéridos), glicerol y mono/dilaurato de sacarosa (iv) al menos un cotensioactivo seleccionado de polipropilenglicol (PG) y Plurol Oleique CC 497 (dioleato de poligliceroilo-3), y opcionalmente al menos un fosfolípido y/o al menos un disolvente seleccionado del ácido oleico, transcutol, ácido acético, etanol y alcohol isopropílico.

45 En otras realizaciones, la formulación se selecciona de las siguientes formulaciones:

- 50 - al menos un cannabinoide (por ejemplo, CDB), triglicérido de cadena media (MCT), polisorbato 80 (Tween 80), aceite de ricino polioxil 35 (aceite de ricino cremophor), polipropilenglicol (PG), etanol y al menos un fosfolípido; o
- al menos un cannabinoide (por ejemplo, CDB), triglicérido de cadena media (MCT), glicerina, polisorbato 80 (Tween 80), aceite de ricino polioxil 35 (aceite de ricino cremophor), polipropilenglicol (PG), etanol y al menos un fosfolípido; o
- 55 - al menos un cannabinoide (por ejemplo, CDB), triglicérido de cadena media (MCT), ácido oleico, polisorbato 80 (Tween 80), aceite de ricino polioxil 35 (aceite de ricino cremophor), polipropilenglicol (PG), etanol y al menos un fosfolípido; o
- al menos un cannabinoide (por ejemplo, CDB), R-(+)-limoneno, polisorbato 80 (Tween 80), polipropilenglicol (PG) y etanol; o
- 60 - al menos un cannabinoide (por ejemplo, CDB), R-(+)-limoneno, polisorbato 80 (Tween 80), aceite de ricino polioxil 35 (aceite de ricino cremophor) y polipropilenglicol (PG); o
- al menos un cannabinoide (por ejemplo, CDB), triglicérido de cadena media (MCT), polisorbato 80 (Tween 80), aceite de ricino polioxil 35 (aceite de ricino cremophor) y polipropilenglicol (PG); o
- al menos un cannabinoide (por ejemplo, CDB), miristato de isopropilo, polisorbato 80 (Tween 80), aceite de ricino polioxil 35 (aceite de ricino cremophor) y polipropilenglicol (PG); o
- 65 - al menos un cannabinoide (por ejemplo, CDB), laurato de etilo, polisorbato 80 (Tween 80), aceite de ricino polioxil 35 (aceite de ricino cremophor) y polipropilenglicol (PG); o

- al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), MCT, glicerol, polisorbato 80 (Tween 80), aceite de ricino polioxil 35 (aceite de ricino cremophor), polipropilenglicol (PG) y etanol; o
- al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), MCT, glicerol, polisorbato 80 (Tween 80), aceite de ricino polioxil 35 (aceite de ricino cremophor), polipropilenglicol (PG), etanol y al menos un fosfolípido; o
- 5 - al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), MCT, glicerol, polisorbato 80 (Tween 80), aceite de ricino polioxil 35 (aceite de ricino cremophor), polipropilenglicol (PG), etanol, transcutol y al menos un fosfolípido; o
- al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), MCT, glicerol, polisorbato 80 (Tween 80), aceite de ricino polioxil 35 (aceite de ricino cremophor), polipropilenglicol (PG), etanol, ácido oleico y al menos un fosfolípido; o
- 10 - al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), MCT, glicerol, polisorbato 80 (Tween 80), aceite de ricino polioxil 35 (aceite de ricino cremophor), polipropilenglicol (PG), etanol, transcutol, ácido oleico y al menos un fosfolípido; o
- al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), R(+)-limoneno, polisorbato 80 (Tween 80), polipropilenglicol (PG) y etanol; o
- al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), aceite de ricino, polisorbato 80 (Tween 80), Mirj S40, polipropilenglicol (PG), etanol y al menos un fosfolípido; o
- 15 - al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), MCT, polisorbato 80 (Tween 80), aceite de ricino polioxil 35 (aceite de ricino cremophor), polipropilenglicol (PG), etanol, ácido oleico y al menos un fosfolípido; o
- al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), caprato de etilo, polisorbato 80 (Tween 80), polipropilenglicol (PG), etanol y al menos un fosfolípido; o
- al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), caprato de etilo, HECO 40, dioleato de poliglicerilo-3 (CC497), polipropilenglicol (PG), ácido acético y al menos un fosfolípido; o
- 20 - al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), aceite de oliva, Labrasol (oleoil macrogolglicéridos), dioleato de poliglicerilo-3 (CC497) y etanol; o
- al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), aceite de oliva, polisorbato 80 (Tween 80), polipropilenglicol (PG), etanol y al menos un fosfolípido; o
- 25 - al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), MCT, polisorbato 80 (Tween 80), aceite de ricino polioxil 35 (aceite de ricino cremophor), polipropilenglicol (PG) y al menos un fosfolípido; o
- al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), MCT, ácido oleico, polisorbato 80 (Tween 80), aceite de ricino polioxil 35 (aceite de ricino cremophor), glicerol, polipropilenglicol (PG), etanol y al menos un fosfolípido; o
- 30 - al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), limoneno, polisorbato 80 (Tween 80), polipropilenglicol (PG) y etanol; o
- al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), triacetina, polisorbato 80 (Tween 80), polipropilenglicol (PG) y al menos un fosfolípido; o
- al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), triacetina, Labrasol (oleoil macrogolglicéridos), aceite de ricino polioxil 35 (aceite de ricino cremophor), polipropilenglicol (PG), isopropanol y al menos un fosfolípido; o
- 35 - al menos un cannabinoides (por ejemplo, CBD), MCT, mono/dilaurato de sacarosa, polipropilenglicol (PG), isopropanol y al menos un fosfolípido.

Como se demostrará en el presente documento, la formulación cargada con cannabinoides estabiliza el cannabinoides en entornos ácidos y, específicamente, en el fluido gástrico. Cuando el cannabinoides es CBD, y la formulación puede reducir la tasa de transformación del CBD en THC.

Como se explicó anteriormente, las formulaciones de esta divulgación están estructuradas de tamaño nanométrico, sustancialmente uniforme, son agrupaciones solvatadas en aceite o dominios cortos de tensioactivos distribuidos en una fase continua libre de agua. En algunas realizaciones, la formulación puede tener un tamaño de gota de aceite de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 100 nanómetros, preferiblemente entre 10 y 30 nm.

El *tamaño de gota* se refiere a la media aritmética de los diámetros de las gotas medidas, en donde los diámetros varían ±15 % del valor medio.

50 En uno de sus aspectos, esta divulgación proporciona un proceso para preparar la formulación cargada con cannabinoides descrita en el presente documento, comprendiendo el proceso mezclar una fuente de cannabinoides con una formulación que comprende al menos un aceite en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5 % en peso y el 20 % en peso, al menos un tensioactivo hidrófilo y al menos un cotensioactivo, estando la formulación en una forma de microemulsión sin agua que tiene un tamaño de gota de entre aproximadamente 5 nm y aproximadamente 55 100 nm.

El *mezclado* puede llevarse a cabo mediante cualquier método conocido adecuado que no implique un mezclado con cizallamiento, por ejemplo, mezclado manual, agitación magnética, mezclado por pedales y otros. En algunas realizaciones, el mezclado se lleva a cabo entre aproximadamente 2-60 minutos. En otras realizaciones, el mezclado se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 15-60 °C.

60 La *fuente de cannabinoides* pretende referirse a cualquier fuente, natural, semisintética o sintética que contenga el cannabinoides deseado. En algunas realizaciones, la fuente de cannabinoides se selecciona de cannabinoides sustancialmente puro (por ejemplo, CBD puro), un cannabinoides en forma cristalina, una fuente de cannabinoides natural (por ejemplo, una parte de la planta de cannabis) y un extracto de cannabinoides (obtenido mediante cualquier método de extracción conocido).

Cuando la fuente es un extracto de cannabinoides, dicho extracto puede obtenerse mediante extracción de aceite, extracción con disolvente y/o un extracto obtenido por extracción de CO₂.

- 5 En los casos en los que la fuente de cannabinoides es una fuente de cannabinoides natural, puede, por algunas realizaciones, ser una planta del género *Cannabis*. La planta puede seleccionarse de *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* y cualquier mezcla de los mismos. La planta puede ser cualquier cepa natural, cualquier variante hortícola, cepa cultivada o modificada clasificada en el género *Cannabis*.
- 10 El proceso de esta divulgación puede llevarse a cabo utilizando cualquier parte de la fuente vegetal que pueda contener el cannabinoides; es decir, en algunas realizaciones, la fuente vegetal se selecciona de flores de cannabis, inflorescencias, yemas, frutos, pericarpio, semillas, hojas, tallos, pedúnculos, raíces y cualquier mezcla de los mismos.
- 15 La fuente vegetal puede proporcionarse en cualquier forma deseada, por ejemplo, como una, troceada, granulada, polvo, gránulos, microgránulos, comprimidos, escamas, trituraciones o una parte de la planta (por ejemplo, hojas intactas, semillas, inflorescencia intacta, etc.). La fuente vegetal puede proporcionarse fresca, congelada, liofilizada, semidesecada o desecada.
- 20 Cuando se utiliza una planta como fuente del cannabinoides, el cannabinoides puede extraerse de una fuente vegetal utilizando la formulación de esta divulgación. El término *extracción* o cualquier variación lingual del mismo, pretende indicar la transferencia de un cannabinoides deseado desde la fuente vegetal a una fase oleosa solubilizante de la formulación. En dichas realizaciones, la relación en peso (p/p) de la fuente vegetal a la formulación puede estar entre 1:5 y 1:100.
- 25 La extracción se lleva a cabo típicamente agitando o mezclando a fondo la formulación y la fuente de cannabinoides, por ejemplo, a 50-6000 rpm.
- 30 En otras realizaciones, la fuente de cannabinoides no es una fuente natural en su forma nativa (*es decir*, ni una parte de planta); concretamente, la fuente puede ser cannabinoides sustancialmente puro (por ejemplo, CBD puro), un cannabinoides en forma cristalina o un extracto de cannabinoides (obtenido mediante cualquier método de extracción conocido).
- 35 En ocasiones, cuando se busca aumentar la solubilización del cannabinoides en la formulación, la formulación puede homogeneizarse una vez que se mezclan la fuente de cannabinoides y los otros componentes de la formulación. La *homogeneización*, o cualquier variación lingual de la misma, se refiere al proceso de aplicación de fuerzas de cizallamiento sobre mezclas para formar un contacto íntimo que permite la solubilización del cannabinoides deseado desde la fuente. La homogeneización puede llevarse a cabo por cualquier medio adecuado, incluyendo, pero sin limitación a homogeneizadores y agitación mecánica de alta velocidad. Cabe destacar que, dado que las formulaciones utilizadas en el proceso de esta divulgación tienen una estructura de tamaño nanométrico, la homogeneización tiene poco impacto con respecto al tamaño y/o estructura de las micelas.
- 40 En algunas realizaciones, la homogeneización puede llevarse a cabo durante un período de tiempo de entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 60 minutos. En otras realizaciones, la homogeneización se lleva a cabo durante un período de entre aproximadamente 1 minuto y 45 minutos, entre aproximadamente 1 minuto y 30 minutos, o incluso entre aproximadamente 1 minuto y 20 minutos. En algunas otras realizaciones, la homogeneización puede llevarse a cabo entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 60 minutos, entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 60 minutos, entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 60 minutos, o incluso entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 60 minutos.
- 45 En algunas realizaciones, la homogeneización puede llevarse a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 70 °C. En otras realizaciones, la homogeneización puede llevarse a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 70 °C, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 70 °C, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 70 °C, o entre aproximadamente 30 y aproximadamente 70 °C. En algunas otras realizaciones, la homogeneización puede llevarse a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 65 °C, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 60 °C, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 55 °C, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50 °C, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 45 °C, o incluso entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40 °C. En realizaciones adicionales, la homogeneización puede llevarse a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 60 °C, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50 °C, o entre aproximadamente 25 y aproximadamente 45 °C.
- 50 La carga adicional del cannabinoides desde la fuente de cannabinoides puede llevarse a cabo empleando ciclos adicionales de solubilización, maximizando así el rendimiento obtenido a partir de una cantidad dada de fuente de cannabinoides.
- 55 Las formulaciones de esta divulgación pueden usarse tal cual, es decir, como una forma concentrada de cannabinoides.
- 60
- 65

sustancialmente libre de agua, o puede diluirse o formularse adicionalmente en diversas composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, por otro aspecto, esta divulgación proporciona una composición que es una composición farmacéutica o nutracéutica que comprende la formulación cargada con cannabinoides como se describe en el presente documento.

- 5 El concentrado, así como la forma diluida de esta divulgación, aumenta en gran medida la estabilidad de la formulación a lo largo del tiempo, reduce el riesgo de contaminación, amplía el alcance de su aplicación a una gran variedad de concentraciones (diversas dosis) y formas diluidas, al tiempo que permite a los profesionales médicos la decisión de cómo, cuándo y qué formulación preparar antes de su uso.
- 10 El término *concentrado* (o cualquier variación lingual del mismo) indica un sistema de aceite/tensioactivos estructurado a base de aceite, sustancialmente libre de agua, en el que las colas de tensioactivo se solubilizan por el cannabinoides y facilitando el sistema de tensioactivo/cotensioactivo la dilución completa por una fase acuosa diluyente (son *diluible*) a voluntad para formar una formulación diluida para su administración. En otras palabras, los concentrados están diseñados para una dilución rápida y completa en un diluyente adecuado, típicamente agua para inyección o solución salina, formando la *formulación diluida*, como se describirá ahora. Tras la dilución con un diluyente adecuado, el concentrado de la invención forma espontáneamente microemulsiones, que son al principio mesofases de "dominios (o agrupaciones) solvatados mal definidos de tensioactivo" que tras una dilución menor (aprox. 20-30 % en peso) forman nanogotas de agua en aceite; y tras una dilución adicional se transforman en mesofases bicontinuas y en nanogotas de aceite en agua (O/W), en las que el diluyente forma la fase continua, mientras que la fase oleosa está en forma de gotas discretas de tamaño nanométrico (es decir, la formulación diluida). Como se ha indicado anteriormente, la formulación diluida se forma a partir del concentrado de forma espontánea, es decir, sin la necesidad de aplicar ningún cizallamiento, procesos de cavitación u homogeneización.
- 15 Además de proporcionar flexibilidad en la formulación y un mejor control de la dosis de administración de cannabinoides, los concentrados producidos por el proceso descrito en el presente documento están sustancialmente libres, es decir, desprovistos, de agua. Una vez que el agua está ausente de la formulación (es decir, hasta un 10 % en peso de agua), los concentrados carecen del entorno que sustenta el crecimiento de microorganismos (*por ejemplo*, hongos o bacterias), permitiendo un almacenamiento más prolongado sin riesgo (o con riesgo mínimo) de contaminación. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, una de las razones por las que casi no se observa 20 contaminación bacteriana para tales concentrados puede ser la ausencia de agua no unida, limitando así el crecimiento microbiano y extendiendo sustancialmente la vida útil de las formulaciones cargadas con cannabinoides.
- 25 La relación entre el concentrado y el diluyente depende de la concentración final deseada de cannabinoides en la formulación. De acuerdo con algunas realizaciones, la formulación diluida comprende entre aproximadamente el 75 y 30 aproximadamente el 98 % en peso del diluyente.
- 30 En algunas realizaciones, la composición puede formularse para liofilización, es decir, añadiendo al menos un azúcar a la formulación, por ejemplo dextrina, lactosa, manitol, maltodextrina, eritritol, sorbitol o cualquier otro aditivo de liofilización adecuado.
- 35 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los "*portadores farmacéuticamente/nutracéuticamente aceptables*" descritos en el presente documento, por ejemplo, vehículos, adyuvantes, excipientes o diluyentes, son bien conocidos por los expertos en la materia y están fácilmente disponibles. Se prefiere que el portador farmacéuticamente aceptable sea uno que sea químicamente 40 inerte frente a los compuestos activos y uno que no tenga efectos secundarios perjudiciales o toxicidad en las condiciones de uso.
- 45 La elección del portador estará determinada en parte por el agente activo (es decir, cannabinoides), así como por el método particular usado para administrar la composición. En consecuencia, existe una amplia variedad de 50 composiciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención.
- 55 El diluyente acuoso puede seleccionarse de agua, agua para inyección, solución salina, solución de dextrosa, mezclas de agua/alcohol, soluciones acuosas (tales como soluciones de azúcar y edulcorantes y mezclas de agua y alcohol), o un tampón que tenga un pH entre 3 y 9 o cualquier otra solución isotónica o agua aromatizada.
- 60 El cannabinoides está contenido de manera estable (es decir, solubilizado) dentro de las gotas de aceite, y se libera de manera controlable en la diana de administración adecuada. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, el sistema cannabinoides-aceite-tensioactivo forma fuertes interacciones moleculares reversibles, permitiendo así la solubilización del cannabinoides dentro de las gotas de aceite de la microemulsión.
- 65 La composición farmacéutica puede comprender una variedad de componentes adicionales, dependiendo de la vía de administración y/o las propiedades deseadas de la formulación, tales como diluyentes acuosos y no acuosos, soluciones de inyección estériles isotónicas, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, agente gelificante, emolientes, hidratantes, estabilizantes, conservantes, tampones, agentes colorantes, una fragancia, agentes aromáticos, agentes aromatizantes, agentes que enmascaran el sabor, absorbentes, filtros, electrolitos, proteínas, agentes quelantes y otros.

- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en una forma seleccionada de un gel, una loción, aceite, jabón, una pulverización, una emulsión, una crema, un ungüento, cápsulas, cápsulas de gelatina blanda, goma de mascar, un parche, parche bucal y una variedad de otros productos y suplementos alimenticios, o una solución.
- 5 En otras realizaciones, la formulación puede adaptarse para la administración del cannabinoide en diversas vías de administración, incluyendo la administración tópica, bucal, oral, rectal, vaginal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, transdérmica, intranasal, por inhalación, por vía ocular o parenteral en el sistema circulatorio de un sujeto.
- 10 Las composiciones adecuadas para *administración oral* pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tal como una cantidad eficaz del compuesto, o composición que comprende el mismo, disuelto en diluyentes, como el agua, solución salina o jugo (*por ejemplo*, zumo de naranja); (b) cápsulas, sobres, comprimidos, pastillas para chupar y trociscos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, en forma de sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) concentrados o microemulsiones diluidas (f) pulverización (g) inhalación. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión o agente emulsionante. Las formas en cápsula pueden ser de tipo de gelatina de recubrimiento blando o duro habitual que contienen, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Las formas en comprimido pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, goma arábiga, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes desgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes y portadores farmacológicamente compatibles. Las formas de pastillas para chupar pueden comprender el principio activo en un sabor, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, así como pastillas que comprenden la formulación activa en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga, emulsiones, geles y similares que contienen, además de la formulación activa, dichos vehículos conocidos en la materia.
- 20
- 25
- 30 La formulación cargada con cannabinoides de esta divulgación, puede ser para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada de trastornos asociados al dolor (como analgésico), trastornos y afecciones inflamatorios (como antiinflamatorio), supresión o estimulación del apetito (como anoréctico o estimulante), síntomas de vómitos y náuseas (como antiemético), trastornos del intestino y colon, trastornos y afecciones asociados con la ansiedad (como ansiolítico), trastornos y afecciones asociados con psicosis (como antipsicótico), trastornos y afecciones asociados con ataques y/o convulsiones (como antiepileptico o antiespasmódico), trastornos y afecciones del sueño (como antiinsomnio), trastornos y afecciones que requieren tratamiento mediante inmunosupresión, trastornos y afecciones asociados con niveles elevados de glucosa en sangre (como antidiabético), trastornos y afecciones asociados con la degradación del sistema nervioso (como neuroprotector), trastornos y afecciones inflamatorias de la piel (tales como psoriasis), trastornos y afecciones asociados con el bloqueo arterial (como antiisquémico), trastornos y afecciones asociados con infecciones bacterianas, trastornos y afecciones asociados con infecciones fúngicas, trastornos y afecciones proliferativas, trastornos y afecciones asociados con el crecimiento óseo inhibido, trastornos postraumáticos y otros.
- 35
- 40
- 45 Un ejemplo adicional, (que no forman parte de la invención reivindicada), proporciona un método para tratar a un sujeto que padece una afección seleccionada de los trastornos asociados al dolor, trastornos y afecciones inflamatorios, supresión o estimulación del apetito, síntomas de vómitos y náuseas, trastornos del intestino y colon, trastornos y afecciones asociados con la ansiedad, trastornos y afecciones asociados con la psicosis, trastornos y afecciones asociados con ataques y/o convulsiones, trastornos y afecciones del sueño, trastornos y afecciones que requieren tratamiento mediante inmunosupresión, trastornos y afecciones asociados con niveles elevados de glucosa en sangre, trastornos y afecciones asociados con la degradación del sistema nervioso, trastornos y afecciones inflamatorias de la piel, trastornos y afecciones asociados con el bloqueo arterial, trastornos y afecciones asociados con infecciones bacterianas, trastornos y afecciones asociados con infecciones fúngicas, trastornos y afecciones proliferativas y trastornos y afecciones asociados con el crecimiento óseo inhibido, trastornos postraumáticos y otros, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de la formulación cargada con cannabinoides o la composición farmacéutica de esta divulgación.
- 50
- 55
- 60
- 65 Las formulaciones descritas en el presente documento pueden usarse como tales para inducir al menos un efecto, *por ejemplo, efecto terapéutico*, o pueden estar asociadas con al menos un cannabinoide, que es capaz de inducir, potenciar, detener o disminuir al menos un efecto, a modo de tratamiento o prevención de afecciones o enfermedades no deseadas en un sujeto. El al menos un agente (sustancia, molécula, elemento, compuesto, entidad, o una combinación de los mismos) puede seleccionarse entre agentes terapéuticos, es decir agentes capaces de inducir o modular un efecto terapéutico cuando se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, y agentes no terapéuticos, es decir que por sí mismos no inducen ni modulan un efecto terapéutico, pero que pueden dotar a la composición farmacéutica de una característica deseada seleccionada.
- Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden seleccionarse para tratar, prevenir o mejorar

cualquier patología o afección. El término *tratamiento* o cualquier variación lingual del mismo, como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de una cantidad terapéutica de la composición o sistema descritos en el presente documento, ya sea en forma concentrada o en forma de formulación diluida, que es eficaz para mejorar los síntomas no deseados asociados con una enfermedad, para evitar la manifestación de tales síntomas antes de que ocurran, para ralentizar la progresión de la enfermedad, ralentizar el deterioro de los síntomas, para potenciar el inicio del período de remisión, ralentizar el daño irreversible causado en la etapa crónica progresiva de la enfermedad, para retrasar el inicio de dicha etapa progresiva, para disminuir la gravedad o curar a enfermedad, para mejorar la tasa de supervivencia o una recuperación más rápida, o para evitar que se produzca la enfermedad o una combinación de dos o más de los anteriores.

Como es conocido, la *cantidad efectiva* para los fines del presente documento puede determinarse mediante consideraciones conocidas en la técnica. La cantidad efectiva se determina típicamente en ensayos clínicos diseñados apropiadamente (estudios de intervalo de dosis) y el experto en la materia sabrá cómo realizar adecuadamente tales ensayos para determinar la cantidad efectiva. Tal como se conoce en general, la cantidad efectiva depende de una variedad de factores que incluyen el perfil de distribución dentro del cuerpo, una variedad de parámetros farmacológicos tales como la vida media en el cuerpo, sobre efectos secundarios no deseados, si la hubiera, en factores tales como la edad y el género, y otros.

El término "sujeto" se refiere a un mamífero, humanos o no humanos.

Las expresiones "que oscila/oscila entre" un primer número de indicación y un segundo número de indicación y "que oscila/oscila de" un primer número de indicación "a" un segundo número de indicación se usan indistintamente en el presente documento y pretenden incluir el primer y segundo números indicados y todos los números fraccionarios e integrales entremedias. Cabe señalar que cuando se describen diversas realizaciones usando un intervalo dado, el intervalo se proporciona como tal simplemente por conveniencia y brevedad y no debe interpretarse como una limitación inflexible en el alcance de la invención. En consecuencia, se debe considerar que la descripción de un intervalo ha divulgado específicamente todos los posibles subintervalos, así como valores numéricos individuales dentro de ese intervalo.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" pretende abarcar una desviación de $\pm 10\%$ del valor específicamente mencionado de un parámetro, tal como temperatura, presión, concentración, etc.

Breve descripción de los dibujos

Para comprender mejor la materia objeto que se divulga en el presente documento y para ejemplificar cómo puede llevarse a cabo en la práctica, a continuación, se describirán realizaciones, a modo de ejemplo no limitante únicamente, haciendo referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 muestra la formulación 5CS cargada con CBD en diversas diluciones.

La figura 2 muestra la conductividad eléctrica de la formulación 5CS vacía y cargada con CBD en función del contenido de agua (NaCl 0,01 M).

La figura 3 muestra la viscosidad de la formulación 5CS vacía y cargada con CBD en función del contenido de agua.

Las figuras 4A-4B muestran los coeficientes de difusión (Dx) de los diversos componentes para la formulación no cargada y cargada con un 1 % en peso de CBD, respectivamente.

Las figuras 5A y 5B muestran la estabilidad a largo plazo de CBD cristalino solubilizado en una concentración del 5 % en peso en formulaciones AX-1 y 5CS, respectivamente.

Las figuras 6A-6C muestran los resultados de prueba LUMiFuge™ para concentrado AX-1 cargado con CBD, AX-1 cargado con CBD al 85 % en peso diluido en agua y producto comercial 'Plus CBD', respectivamente.

La figura 7 muestra el umbral de retirada de la pata en ratones para el 5 % en peso de CBD cristalino solubilizado en una formulación 5CS en comparación con CBD cristalino con la misma concentración dispersado en aceite de oliva.

La figura 8 muestra el grosor de pata de la pata inflamada en ratones para el 5 % en peso de CBD cristalino solubilizado en formulación 5CS en comparación con CBD cristalino con la misma concentración dispersado en aceite de oliva.

La figura 9 muestra el grosor de la oreja medido de ratas inducidas por DHT 24 horas después del tratamiento.

Las figuras 10A-D son imágenes de orejas de ratas en la prueba de DHT: ratas inducidas por DHT no tratadas (figura 10A) y ratas sin tratamiento previo (figura 10B), 24 mg/kg de PC de formulación 5CS (figura 10C), 48 mg/kg de PC de formulación AX-1 (figura 10D).

Las figuras 11A-11C muestran la farmacocinética del perfil de CBD en la sangre de ratas después de la administración oral administrada desde los sistemas 5CS e In9(6) frente a CBD dispersado en aceite de oliva a diversas dosis de 10, 25, 50 mg de CBD/kg de peso corporal, respectivamente.

Las figuras 12A-12B muestran la farmacocinética del perfil de CBD en la sangre de ratas después de la administración oral de: AX-1 en comparación con AX-1(B) (figura 12A), y AX-1, 5CS, OR201SE y OR103 (figura 12B).

Las figuras 13A-13B muestran cambios relativos en la concentración de CBD en función del tiempo mientras se

incorpora en AX1 y MeOH, y el contenido de CBD dentro del fluido gástrico simulado (SGF) en función del tiempo mientras se solubiliza dentro de MeOH, 5CS y AX1, respectivamente.

La figura 13C muestra la degradación de cannabinoides en función del tiempo dentro del fluido gástrico simulado (SGF).

- 5 Las figuras 14A-14B muestran la degradación de cannabinoides en función del tiempo dentro del fluido gástrico simulado (SGF) del producto comercial RSHO™ (figura 14A) y CBD en aceite de oliva (figura 14B).
 10 Las figuras 15A-15B muestran muestras de 5CS cargado con un 5 % en peso de CBD después de la composición con solución de manitol en estado liofilizado (figura 15A) y estado reconstituido (figura 15B).
 La figura 16A muestra los perfiles de PK de 5CS cargado con un 5 % en peso de CBD en forma de microemulsión original en comparación con el polvo liofilizado.
 La figura 16B muestra los perfiles de PK de 5CS cargado con un 5 % en peso de CBD en forma de microemulsión original en comparación con el polvo liofilizado reconstituido.

Descripción detallada de realizaciones

Formulaciones y preparaciones

15 Las microemulsiones ilustrativas descritas en el presente documento se proporcionan en las Tablas 1-1 a 1-5. Como se ha indicado anteriormente, las formulaciones son sistemas autoensamblados que se forman de manera espontánea. Por lo tanto, se prepararon varias composiciones de las formulaciones mediante mezclado simple de ingredientes a 25-70 °C. Un proceso ilustrativo para preparar la formulación implica mezclar el aceite, el tensioactivo y el cotensioactivo (y, cuando sea aplicable, también un disolvente, un codisolvente y/o un fosfolípido) hasta obtener una mezcla homogénea, clara (transparente). En caso de que los tensioactivos o el aceite sean sólidos a temperatura ambiente, se puede aplicar calentamiento mientras se mezcla para permitir la disolución completa y la formación de la formulación vacía.

20 A continuación, la formulación se añade lentamente a una fuente de cannabinoides, por ejemplo, una parte de la planta o un cannabinoide puro, para permitir la humectación apropiada y luego mezclar y/u homogeneizar. Otra variación del proceso incluye añadir la fuente de cannabinoides por etapas a la formulación vacía (no cargada) hasta obtener una suspensión homogénea.

25 La solubilización se llevó a cabo bajo calentamiento y/o atmósfera inerte, solubilizando así el cannabinoide deseado, en este caso CDB, en la formulación.

30 35 Tabla 1-1: Formulaciones (todas las cantidades proporcionadas en % en peso)

Componente		Formulación				
		5CS	5CS(1)	5CS(2)	5CS(3)	5CS(6)
Aceite	MCT	3,60	3,60	3,60	3,60	3,63
	Glicerina	-	19,0	11,40	-	-
Tensioactivo hidrófilo	Polisorbato 80 (Tween 80)	35,37	28,37	30,0	35,37	35,64
	Aceite de ricino Cremophor EL*	42,57	35,57	40,0	42,57	42,9
Cotensioactivo	Propilenglicol (PG)	12,66	7,66	9,2	12,18	12,28
Disolvente	Etanol	0,2	0,2	0,2	0,2	0,17
	Ácido oleico	-	-	-	0,48	-
Fosfolípido	PC (fosfatidilcolina)	5,3	5,3	5,3	5,3	5,28
	Lyo-PC (Lisofosfatidil colina)	0,3	0,3	0,3	0,3	-
Carga de CDB		≤5	≤2,5	≤5	≤5	≤5

* Aceite de ricino polioxil 35

Tabla 1-2: Formulaciones (todas las cantidades proporcionadas en % en peso)

Componente		Formulación						
		AX1	NL28B	NL28B(1)	NL28B(2)	NL28B(3)	NL28B(4)	NL28I
Aceite	MCT	-	-	6,55	-	-	-	-
	Aceite de ricino	-	6,55	-	-	-	-	5,4
	R(+)-Limoneno	5	-	-	6,55	-	-	-
	Miristato de isopropilo	-	-	-	-	6,55	-	-

(continuación)

Componente		Formulación						
		AX1	NL28B	NL28B(1)	NL28B(2)	NL28B(3)	NL28B(4)	NL28I
	Laurato de etilo	-	-	-	-	-	6,55	-
Tensioactivo hidrófilo	Tween 80	45	36,34	36,34	36,34	36,34	36,34	23,60
	Cremophor EL	-	37,64	37,64	37,64	37,64	37,64	26,40
Cotensioactivo	PG	45	19,47	19,47	19,47	19,47	19,47	44,60
Disolvente	Etanol	5	-	-	-	-	-	-
Carga de CDB		≤10	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5

Tabla 1-3: Formulaciones (todas las cantidades proporcionadas en % en peso)

Componente		Formulación						
		ln9	ln9(1)	ln9(2)	ln9(3)	ln9(4)	ln9(5)	ln9(6)
Aceite	MCT	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	5,0	5,0
	Glicerol	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5
	Tween 80	35,0	35,0	35,0	35,0	35,0	35,0	35,0
Tensioactivo hidrófilo	Cremophor EL	35,0	34,0	30,0	30,0	30,0	32,0	32,0
Cotensioactivo	PG	6,5	6,5	6,5	6,5	4,0	6,5	6,5
Disolvente	Etanol	5,5	5,5	5,5	3,0	3,0	5,0	6,5
	Ácido oleico	-	-	-	-	5,0	2,5	2,5
	Transcutol	-	-	-	2,5	-	2,5	2,5
Fosfolípido o tensioactivo	PC	-	1,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Carga de CDB		≤5	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5

5

Tabla 1-4: Formulaciones (todas las cantidades proporcionadas en % en peso)

Componente		Formulación			
		MM7(2)	2BR(9:1)	2CA(9:1)	2BR(8:2)
Aceite	R(+)-Limoneno	-	5,0	5,0	10,0
	Aceite de ricino	2,9	-	-	-
Tensioactivo hidrófilo	Tween 80	45,0	45,0	60,0	53,3
	Mirj S40	32,9	-	-	-
Cotensioactivo	PG	45,0	45,0	30,0	23,67
Disolvente	Etanol	5,0	5,0	5,0	10,0
Carga de CDB		≤5	≤3	≤3	≤4

Tabla 1-5: Formulaciones (todas las cantidades proporcionadas en % en peso)

Componente		Formulación					
		5CS(5)	5CS(7)	5CS(8)	CAS (1)	CAS (2)	CAS (3)
Aceite	MCT	3,63	3,63	3,63	-	-	-
	Caprato de etilo	-	-	-	7,5	7,5	-
	Aceite de oliva	-	-	-	-	-	4,2
Tensioactivo hidrófilo	Tween 80	35,64	35,64	33,03	15	-	-
	Cremophor EL	42,90	40,32	42,57	-	-	-
	Heco40*	-	-	-	-	15	-
	Labrasol**	-	-	-	-	-	61
Cotensioactivo	PG	12,38	10,22	6,3	50	25	-
	CC497***	-	-	-	-	25	57,14
Disolvente	Etanol	0,17	0,17	0,17	22,5	-	21
	Ácido oleico	-	4,5	4,5	-	-	-
	Ácido acético	-	-	-	-	22,5	-
Fosfolípido	PC	5,24	5,24	5,24	5	5	-
	Lyso-PC	-	0,08	0,08	-	-	5,71
Carga de CDB		≤5	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5

* aceite de ricino hidrogenado etoxi 40
** Labrafil M1944CS (oleoil macrogolglicéridos)
*** Plurol Oleique CC 497 (dioleato de poligliceroilo-3)

Caracterización de formulaciones cargadas con CBD

10

Los sistemas 5CS vacíos y cargados con CBD (1 % en peso) se caracterizaron usando varios métodos para dilucidar los cambios estructurales, así como el efecto del CBD en la formulación. Conductividad eléctrica, mediciones de

reología, calorimetría diferencial de barrido, dispersión de luz dinámica y otros se utilizaron para identificar transiciones de fase y cambios a nivel molecular dentro de los sistemas.

Disolubilidad

Como se muestra en la Fig. 1, El sistema 5CS cargado con CBD se diluyó mezclándolo con hasta un 9 % de agua. El sistema permanece transparente y es completamente diluyible, sin ninguna separación de fases.

Mediciones de conductividad eléctrica

Las transiciones estructurales del sistema como resultado de la dilución se llevaron a cabo mediante mediciones de conductividad eléctrica. Para facilitar la medición, los sistemas 5CS se diluyeron con una solución 0,01 M de NaCl. Las mediciones se realizaron a TA ($23 \pm 2^\circ\text{C}$, usando el medidor de conductividad 730 (Mettler Toledo, GmBH, Suiza) equipado con un electrodo de $180 \times 65 \text{ mm}/0,61 \text{ kg}$ (intervalo de conductividad de $0,01 \mu\text{S/cm}-1000 \text{ mS/cm}$). Los resultados se representan en la figura 2.

Como puede observarse en la Fig. 2, que presentan la conductividad eléctrica de los sistemas vacíos y cargados con CBD frente al contenido de agua, no se observa ningún efecto significativo como resultado de la solubilización de CBD; estos resultados indican que la formulación puede adaptarse de manera única para atrapar el cannabinoide, en este caso CDB, en la interfaz o en el núcleo de aceite de la formulación. La figura 2 también demuestra que la incorporación de CBD en el sistema no tiene efecto sobre la estabilidad, interrupción o cambios físicos del sistema a lo largo de todo el proceso de dilución (relación).

Además, la figura 2 confirma que con un bajo contenido de agua (de aprox. el 20 % en peso de agua), el sistema es de nanogotas de W/O y se transforma en fase bicontinua (aumento brusco de la conductividad) y se invierte en gotas de O/W (disminución brusca de la conductividad) como resultado del efecto de dilución.

Mediciones de viscosidad

Las mediciones de viscosidad en función de la dilución se llevaron a cabo a TA ($25 \pm 0,1^\circ\text{C}$), usando Thermo Haake Rheo Scope 1 equipado con cono C60/°1 y placa de vidrio (la distancia entre el cono y la placa durante las mediciones fue de 0,022 mm). En cada medición, se aplicaron velocidades de cizallamiento crecientes ($0-100 \text{ s}^{-1}$) durante 6 min.

Tal como se observa en la Fig. 3, cuando se forman nanogotas de W/O (aprox. hasta un 20 % en peso de agua), el CDB se ubica en la interfaz externa cerca del aceite y no interfiere con el entrelazamiento de las colas de tensioactivo; de manera similar, cuando el sistema se invierte en nanogotas O/W, el CBD no tiene efecto sobre el entrelazamiento del tensioactivo ya que se encuentra principalmente en el núcleo de aceite.

Sin embargo, se identifican diferencias significativas en la viscosidad entre el 30 y el 50 % en peso de agua entre el sistema cargado con CBD y el sistema vacío. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, las moléculas de CBD interfieren con los entrelazamientos entre las colas lipófilas del tensioactivo solo en la región bicontinua donde el sistema está compuesto principalmente de interfaces que debilitan estas interacciones, dando como resultado valores de viscosidad más bajos en comparación con la formulación vacía (no cargada).

Calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés)

La temperatura de fusión/congelación del agua cambia en función del entorno de las moléculas de agua. Por lo tanto, los cambios en dicha temperatura pueden usarse para caracterizar la interacción de las moléculas de agua con otras especies en el sistema. Para seguir estos cambios, se llevaron a cabo mediciones calorimétricas bajo cero. Muestras de 8-12 mg del sistema 5CS con diferentes diluciones de agua, descargadas y cargadas con el 1 % en peso de CBD, se enfriaron de 25°C a -100°C y luego se calentaron de nuevo hasta 25°C , ambos a una velocidad de $5^\circ\text{C}/\text{min}$ (usando un Mettler Toledo DSC 822). Entre el enfriamiento y el calentamiento, la muestra se mantuvo a una isotermia de -100°C durante 20 min. Todas las mediciones se llevaron a cabo contra una bandeja perforada vacía como referencia. Las temperaturas de fusión y la entalpía de transición para las diferentes muestras se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Temperaturas de fusión y entalpías de fusión del agua dentro de sistemas 5CS, vacíos y cargados con CBD

Contenido de agua (% en peso)	Sistema vacío		Sistema cargado con el 1 % de CBD	
	$T_m (\text{ }^\circ\text{C})$	$\Delta H_m (\text{J/g})$	$T_m (\text{ }^\circ\text{C})$	$\Delta H_m (\text{J/g})$
30	-26,0	1,39	-27,3	1,25
40	-17,9	28,05	-18,9	33,05
50	-8,5	46,1	-12,6	47,95
60	-4,8	65,80	-6,3	96,15
70	-3,8	127,21	-4,3	136,89
80	-2,1	162,56	-2,8	186,96

90	-0,8	206,96	-1,8	241,99
----	------	--------	------	--------

Más allá del 30 % en peso de agua no aparecieron picos endotérmicos, lo que significa que el agua está estrechamente unida y se encuentra predominantemente en el núcleo de la gota. Por encima del 30 % de agua, la temperatura de fusión y la entalpía aumentan a medida que se libera agua de las gotas; en altas concentraciones de agua (es decir, altas diluciones), la mayor parte del agua está libre. Sin embargo, a partir de los valores de ΔH_m está claro que incluso con un 90 % en peso de agua no toda el agua está libre ya que la ΔH_m de agua libre es aprox. -280 J/g.

El comportamiento térmico de los sistemas indica que a bajos contenidos de agua (0-40 %) el agua se une a los tensioactivos y se congela a -30--20 °C. A contenidos de agua más altos, el graduado de agua se vuelve más libre y se congela a temperaturas más altas cerca de 0 °C (por encima del 60 % en peso de agua). Es decir, por encima del 60 % en peso de agua, la fase continua es el agua. Con contenidos de agua más bajos (30-50), el agua crea dominios continuos junto con dominios continuos de aceite para crear la denominada mesofase bicontinua. Más allá del 30 % en peso de dilución, el agua se une estrechamente al grupo principal polietoxilado de los tensioactivos. Las principales diferencias entre el sistema vacío y el cargado son la libertad de movimiento del agua (movilidad) - una vez que el CBD queda atrapado en el núcleo, se asocia con el grupo de cabeza de la red de tensioactivos y, como resultado, más moléculas de agua están libres para moverse.

Dispersión de luz dinámica (DLS)

El tamaño de gota de aceite de las formulaciones diluidas en agua se determinó mediante mediciones de DLS, así como el análisis del coeficiente de difusión de gotas de aceite en agua. Los resultados de las mediciones de DLS se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4: Tamaño de gota y coeficiente de difusión de gota de sistemas 5CS, vacíos y cargados con el 1 % en peso de CBD

Contenido de agua (% en peso)	Sistema vacío		Sistema cargado con el 1 % de CBD	
	Diámetro de gota (nm)	Coeficiente de difusión ($\mu\text{m}^2/\text{s}$)	Diámetro de gota (nm)	Coeficiente de difusión ($\mu\text{m}^2/\text{s}$)
70	11,3 ± 0,2	40,2	11,6 ± 0,15	40,0
80	10,1 ± 0,2	48,7	10,3 ± 0,25	44,1
90	10,1 ± 0,2	48,7	10,3 ± 0,2	48,6

Normalmente, la solubilización de moléculas huésped dentro de la formulación provoca el hinchamiento de las gotas y aumenta su diámetro. En el sistema 5CS, los resultados muestran que el efecto de la solubilización no es significativo. Esto puede deberse a la concentración relativamente baja de CBD dentro de la microemulsión.

Los coeficientes de difusión de los sistemas a diferentes diluciones son correlativos con el tamaño de las gotas - cuanto mayor sea el diámetro, más lenta será la difusividad de la gota.

RMN de autodifusión (SD-RMN)

Para determinar la estructura de las gotas de aceite (o micelas) de las formulaciones, se llevó a cabo un análisis de RMN de autodifusión. SD-RMN es capaz de localizar cada componente dentro de la NSSL vía mediciones de su coeficiente de difusión. La difusión rápida ($>100 \times 10^{-11} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$) es característica de las moléculas pequeñas, libres en solución, mientras que los coeficientes de difusión lenta ($<0,1 \times 10^{-11} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$) sugieren baja movilidad de macromoléculas o moléculas unidas/agregadas.

Las mediciones de RMN se realizaron con un espectrómetro Bruker AVII 500 equipado con gradientes GREAT 1/10, una sonda BBO de 5 mm y una sonda BBI de 5 mm, ambas con una bobina de gradiente z y con una resistencia de gradiente máxima de 0,509 y 0,544 T m⁻¹, respectivamente. La difusión se midió usando un experimento de retardo de corriente inducida longitudinal bipolar asimétrico (bpLED), o un experimento de eco estimulado bipolar asimétrico (conocido como un disparo) con compensación de convección y un factor de asimetría del 20 %, aumentando el gradiente más fuerte del 2 % al 95 % de la resistencia máxima en 32 etapas. El espectro se procesó con el software Bruker TOPSPIN. Los espectros de RMN se registraron a 25 ± 0,2 °C. Los componentes se identificaron por su desplazamiento químico en RMN 1H.

Las figuras 4A-4B muestran los coeficientes de difusión (Dx) de los diversos componentes para formulaciones no cargadas y cargadas con el 1 % en peso de CBD, respectivamente.

Como se ha indicado anteriormente, las formulaciones de esta divulgación están constituidas por gotas de aceite que solubilizan el CBD rodeadas de tensioactivos y cotensioactivos. Cuando está en forma de concentrado (es decir, en ausencia de agua), el sistema está dispuesto en una estructura de micela inversa, y cuando se mezcla con pequeñas cantidades de medios acuosos, se forman tensioactivos hidratados y solvatados. Tras una dilución adicional con nanogotas de aceite en agua (O/W) en fase acuosa que atrapan en su núcleo de aceite, se forman las moléculas de

5 CBD. Cuando los coeficientes de difusión de CBD y el tensioactivo son de un orden de magnitud similar (cuando se miden en el sistema de microemulsión), el CBD permanecerá atrapado dentro del núcleo de aceite durante las transformaciones estructurales del sistema (*es decir*, los cambios en la estructura debido a la dilución); esto es el resultado de las interacciones (complejación física) entre el CBD y los tensioactivos y/o cotensioactivos, estabilizando así la formulación y evitando la liberación no deseada del CBD del núcleo de aceite. La liberación del CBD de la formulación se producirá tras la interacción de las gotas con las membranas biológicas diana después de la administración al sujeto a tratar.

10 Las figuras 3A y 3B indican que la movilidad de todos los componentes no se ve afectada significativamente por la solubilización del CBD en las nanogotas. Aunque el desplazamiento químico de CBD no pudo detectarse mediante esta técnica de RMN, el hecho de que no se midió ningún cambio en todos los demás componentes indicó que el CBD se solubiliza completamente a lo largo de todo el proceso de dilución. La movilidad del tensioactivo es muy baja, lo que indica que el CBD está interactuando con el tensioactivo y está cerca del tensioactivo en la interfaz.

15 *Estabilidad de formulaciones con CBD de una fuente vegetal*

20 Las formulaciones 5CS e In9(6) (véase la Tabla 5-1) se cargaron con el 5 % en peso de CBD y se incubaron a tres temperaturas diferentes (4, 25 y 40 °C) en diferentes condiciones (sin protección, con la adición de 600 ppm de acetato de α-tocoferol y bajo atmósfera de nitrógeno). Se probaron tanto el concentrado como una microemulsión diluida (80 % de agua).

Tabla 5-1: Formulaciones para pruebas de estabilidad

	Formulación 5CS		Formulación In9(6)	
	Componente	% en peso	Componente	% en peso
Aceite	MCT	3,6	MCT	5
Tensioactivo hidrófilo	Polisorbato 80 (Tween 80)	35,37	Polisorbato 80 (Tween 80)	35
	Aceite de ricino Cremophor EL*	42,57	Aceite de ricino Cremophor EL*	32
Cotensioactivo	Propilenglicol (PG)	8,46	Propilenglicol (PG)	9
Disolvente	-	-	Etanol	5,5
Fosfolípido	Phosal 50 PG**	10	Fosfatidilcolina	5

* Aceite de ricino polioxil 35

** Phosal 50 PG compuesto del 1,5-2,5 % en peso de etanol, >500 ppm de etilenmetilcetona, 0,5 % en peso de agua, 33,8-41,2 % en peso de propilenglicol, <50,0 % en peso de fosfatidilcolina, >6 % en peso de lisofosfatidilcolina

25 La apariencia visual de las muestras se registró después de 30 días de incubación. Los resultados se detallan en la Tabla 5-2.

Tabla 5-2: Estabilidad de formulaciones cargadas con CBD

Condiciones de extracción	Temperatura de incubación	5CS		In9(6)	
		Concentrado	Dilución al 80 %	Concentrado	Dilución al 80 %
Sin protección	4 °C	Estable	Estable	Estable	Estable
	25°C	Estable	Estable	Estable	Estable
	40 °C	amarillento	N/D	amarillento	N/D
600 ppm de acetato de α-tocoferol	4 °C	Estable	Estable	Estable	Estable
	25°C	Estable	Estable	Estable	Estable
	40 °C	amarillento	Estable	amarillento	Estable
Atmósfera de nitrógeno	4 °C	Estable	Estable	Estable	Estable
	25°C	Estable	Estable	Estable	Estable
	40 °C	Estable	Estable, Amarilla	Estable	Estable, Amarilla

30 Como se ve claramente, las formulaciones cargadas con CBD son estables en una amplia variedad de condiciones, *es decir*, la mayoría de las muestras analizadas permanecieron transparentes, sin ninguna indicación de separación de fases o precipitación.

Estabilidad del CBD puro solubilizado en formulaciones AX-1 y 5CS

35 El CBD cristalino se solubilizó en una concentración del 5 % en peso en formulaciones AX-1 y 5CS en diversas condiciones: adición de 1000 ppm de acetato de vitamina E, bajo difusión pasiva de nitrógeno o sin tratamiento especial. Todas las muestras se mantuvieron a tres temperaturas diferentes de 4 °C, 25 °C y 40 °C, cuatro muestras de cada formulación/tratamiento para un examen en cuatro puntos de tiempo, incluido 0 (inicial), 15, 30 y 60 días.

Todas las muestras (2 ml) se mantuvieron en recipientes de 4 ml con etiquetas coordinadas. Algunas de las muestras se purgaron pasivamente con nitrógeno. En los tiempos predeterminados de muestreo, las muestras adecuadas se sometieron a prueba en cuanto a su apariencia y se analizaron por HPLC para determinar la concentración de CBD y la presencia/ausencia de productos de degradación.

5 No se detectaron cambios significativos en la concentración de CBD de los concentrados AX1 y 5CS después de 60 días para todas las temperaturas de almacenamiento, como se observa en las figuras 5A y 5B, respectivamente.

Pruebas LumiFuge™ de estabilidad

10 Para determinar la estabilidad a largo plazo de las formulaciones, se realizó una medición rápida utilizando la centrifugación analítica LUMiFuge™. El análisis de LUMiFuge permite predecir la vida útil de una formulación en su concentración original, incluso en casos de procesos de desestabilización lentos como la sedimentación, la floculación, la coalescencia y el fraccionamiento. Durante las mediciones de LUMiFuge, la luz paralela ilumina toda la celda de muestra en un campo centrífugo; la luz transmitida es detectada por sensores dispuestos linealmente a lo largo de la longitud total de la celda de muestra. Se detectan alteraciones locales de partículas o gotas debido a cambios en la transmisión de luz a lo largo del tiempo. Los resultados se presentan en un gráfico que representa el porcentaje de luz transmitida (% de transmisión) en función de la posición local (mm), revelando el perfil de transmisión correspondiente a lo largo del tiempo. Las formulaciones AX1 cargadas con CBD en forma concentrada y con una dilución de agua del 20 85 % se probaron en comparación con el producto comercial "Plus CBD oil" de CS Science (formulaciones probadas tal cual, sin ningún tratamiento adicional).

25 Las figuras 6A-6C muestran el cambio en la transmisión de muestras en función del tiempo. Como se observa, en ambas formulaciones AX-1 (forma concentrada y diluida), las muestras fueron estables durante todo el tiempo de análisis, no mostrando cambios en la transmisión (figuras 6A, 6B respectivamente). El producto 'Plus CBD' mostró una separación de fases ya en la etapa temprana de las mediciones (figura 6C), con sedimentos significativos.

30 Por lo tanto, mientras que el CBD en una formulación de aceite no era estable y se prevé que se separe y segregue con el tiempo, las formulaciones de esta divulgación son estables a 3000 rpm e incluso después de 17 horas de centrifugación. Estas condiciones simulan un mínimo de 2 años de almacenamiento.

Estudios in vivo

Prueba de retirada de la pata

35 La respuesta al dolor y la actividad antiinflamatoria en ratones de las formulaciones cargadas con CBD de esta divulgación se evaluaron mediante la administración oral de la formulación 5CS cargada con un 5 % en peso de CBD en comparación con CBD dispersado en aceite de oliva.

40 Se administraron diversas dosis de CBD en el intervalo de 5, 10, 25 y 50 mg/kg por dosis. La retirada de la pata se evaluó pinchando la pata de los ratones con cargas variables y registrando la respuesta del reflejo de retirada. La figura 7 muestra el umbral de retirada de la pata en ratones para la formulación 5CS con el 5 % de CBD en comparación con el CBD en aceite de oliva. La figura 8 muestra el grosor de pata de la pata inflamada en ratones para la formulación 5CS con el 5 % de CBD en comparación con el extracto de aceite de oliva de CBD.

45 Tal como puede observarse a partir de la Figura 7, en todas las dosis probadas, los ratones a los que se administró la formulación cargada con CBD de la presente divulgación mostraron una mayor tolerancia al dolor inmediatamente después de la administración (2 y 24 horas), y al menos una tolerancia al dolor comparable a la de las muestras de aceite durante un período de 6 horas desde la administración. Esto atestigua la liberación, permeación y rendimiento mejorados de CBD en el sistema después de la administración.

50 Además, tal como se observa en la Fig. 8, los ratones a los que se administró la formulación de la presente divulgación mostraron una reducción más significativa en el grosor de la pata en todas las dosis probadas en comparación con dosis idénticas de CBD en aceite de oliva. A saber, las formulaciones de la presente divulgación tienen una actividad antiinflamatoria mejorada en comparación con el CBD estándar en aceite.

Hipersensibilidad de tipo retardado (DTH)

55 Se demostró que el CBD reduce la respuesta de inflamación y el dolor causado por la reacción inflamatoria. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, la reducción de la inflamación se logra mediante diversos mecanismos, incluyendo la unión de agonistas y antagonistas a los receptores CB1, receptores de adenosina y otros GPCR, que implica la reducción de los niveles de citocinas y quimiocinas inflamatorias, tales como IL-2, IL-6, TNF- α , MCP-1, etc.

60 El efecto terapéutico de la administración oral de formulaciones cargadas con CBD de esta divulgación como agentes antiinflamatorios. El efecto de CBD se evaluó usando el modelo de inflamación en ratas - modelo de hipersensibilidad de tipo retardado (DHT). En esta prueba, se midió la reducción de la hinchazón de la oreja después de la inducción

de inflamación después del tratamiento.

El vientre de ratas macho (peso promedio 250 g) se afeitó y se expuso 10 veces con 500 µl de oxazolona al 2 % (400 mg de oxazolona disueltos en 16 ml de acetona y 4 ml de aceite mineral). Al día siguiente (denominado en el presente documento día 1), se administraron 500 µl de tratamiento oral de formulación de CBD por sonda. El día 6, el grosor de la oreja de las ratas se midió usando un calibrador.

Las ratas se expusieron a otra dosis de 50 µl de oxazolona al 0,5 % y se administró un segundo tratamiento oral de 500 µl de formulación de CBD 2 horas después de la exposición. El grosor de la oreja se midió de nuevo 12 y 24 horas después de la exposición, y se tomaron muestras de sangre para la preparación del suero.

Composición de las muestras: se administraron dos dosis de CBD cristalino en AX-1 con una dosis de 24 mg/kg de PC y 48 mg/kg de PC (PC = peso corporal), en comparación con el control de ratas sin tratamiento previo y ratas con inducción de DTH que no recibieron ningún tratamiento.

Como se ve en las figuras 9 y 10A-D, se obtuvo una reducción significativa del grosor de la oreja y la apariencia inflamatoria (enrojecimiento y edema) como resultado del tratamiento con CBD cristalino solubilizado en AX-1 en comparación con las ratas inducidas por DTH que no fueron tratadas. El efecto antiinflamatorio del CBD cristalino solubilizado en AX-1 es más significativo que el observado para las extracciones de etanol con ambos regímenes de dosis. Mientras que las ratas sin tratamiento previo no mostraron enrojecimiento ni hinchazón, las ratas expuestas a DTH que no fueron tratadas mostraron una reacción inflamatoria y de hinchazón. Las ratas tratadas con AX-1 mostraron una reducción relativamente significativa de la hinchazón y el enrojecimiento de las ratas tratadas.

Perfil farmacocinético - 1

La farmacocinética del perfil de CBD en la sangre de ratas después de la administración oral de la formulación 5CS se evaluó en comparación con el CBD dispersado en aceite de oliva a diversas dosis de 10, 25, 50 mg de CBD/kg de peso corporal. 60 ratas macho (SD), con un peso de 230-250 g se asignaron aleatoriamente a los grupos de estudio como se muestra en la Tabla 6. Las ratas se administraron por vía oral mediante sonda con formulaciones de prueba.

Tabla 6: Diseño de prueba farmacocinética

Grupo	Número de ratas	Tratamiento			Muestreo de sangre (h)
		Formulación	Dosis (mg/kg de peso corporal)	Régimen	
1	5	5CS	5	v.o.	0,5, 2, 4, 8, 12, 24
2	5		10		
3	5		25		
4	5		50		
5	5	In9(6)	5	v.o.	0,5, 2, 4, 8, 12, 24
6	5		10		
7	5		25		
8	5		50		
9	5	Aceite de oliva	5	v.o.	0,5, 2, 4, 8, 12, 24
10	5		10		
11	5		25		
12	5		50		

Como puede observarse a partir de las figuras 10A-10C, los niveles de CBD en la sangre derivados de la formulación 5CS e In9(6) dentro de la media hora después de la administración oral son hasta 16 veces más altos que los niveles obtenidos de la dispersión de aceite. Estos resultados indican una absorción muy rápida y altos niveles de permeación. Después de 4 horas, la absorción del CBD en aceite alcanza sus niveles máximos ($T_{máx}$). También se puede observar que se logra una fuerte permeación con formulaciones de esta divulgación con bajo nivel de CBD (10 mg/kg), mientras que se requiere una dosificación significativamente mayor para obtener el mismo nivel en la sangre cuando el CBD se dispersa en el aceite requerido.

Perfil farmacocinético - 2

La evaluación PK para formulaciones adicionales se llevó a cabo para las formulaciones detalladas en las Tablas 7-1 y 7-2.

Tabla 7-1: Formulaciones adicionales para evaluación PK

	Formulación AX-1		Formulación AX-1(B)	
	Componente	% en peso	Componente	% en peso
Aceite	Limoneno	5	Triacetina	5
Tensioactivo hidrófilo	Polisorbato 80 (Tween 80)	45	Polisorbato 80 (Tween 80)	45
Cotensioactivo	Propilenglicol (PG)	45	Propilenglicol (PG)	45
Disolvente	Etanol	5	-	-
Fosfolípido	-	-	Fosfatidilcolina	5

Tabla 7-2: Formulaciones adicionales para evaluación PK

	Formulación OR103(2) de liberación lenta		Formulación OR210SE	
	Componente	% en peso	Componente	% en peso
Aceite	Triacetina	5	MCT	5
Tensioactivo hidrófilo	Labrasol	25	L-1695- mono/dilaurato de sacarosa	60
	Aceite de ricino Cremophor EL*	35		
Cotensioactivo	Propilenglicol (PG)	20	Propilenglicol (PG)	20
Disolvente	Alcohol isopropílico	5	Alcohol isopropílico	5
Fosfolípido	Phosal 50 PG**	10	Phosal 50 PG**	10

* Aceite de ricino polioxil 35

** Phosal 50 PG compuesto del 1,5-2,5 % en peso de etanol, >500 ppm de etilenmetilcetona, 0,5 % en peso de agua, 33,8-41,2 % en peso de propilenglicol, <50,0 % en peso de fosfatidilcolina, >6 % en peso de lisofosfatidilcolina

- 5 Se llevó a cabo un estudio PK en ratas para medir los niveles de CBD en el torrente sanguíneo después de la administración oral de 25 mg/kg de PC (peso corporal) comparando formulaciones: AX-1 original a AX-1(B). El perfil PK de CBD mostró una cinética similar para ambas formulaciones, como se puede observar en la figura 12A. Por lo tanto, se puede reemplazar el D-limoneno y EtOH por componentes que son menos amargos y aún están permitidos farmacológicamente para su administración para mejorar el cumplimiento del paciente.
- 10 10 De manera similar, se llevó a cabo un estudio PK en ratas para medir los niveles de CBD en el torrente sanguíneo después de la administración oral de 25 mg/kg de PC administrados con OR210SE u OR103(2) en comparación con 5CS y AX-1.
- 15 15 Como se observa en la figura 12B, OR210SE muestra un mejor perfil PK, absorbiendo niveles mucho más altos de CBD en el torrente sanguíneo después de la administración oral en comparación con la formulación AX-1 y 5CS (todas se administraron en su forma concentrada). La Cmáx después de administrar OR210SE se observó a los 30 min con una concentración relativamente alta en comparación con AX-1 (~ 900 ng/ml frente a 550 ng/ml, respectivamente). La formulación OR103(2) exhibe una absorción más retardada de CBD con una Cmáx de entre 2-4 h desde la administración. Esta formulación también muestra niveles relativamente altos de CBD que llegan al torrente sanguíneo. OR103(2) y OR210SE pueden ser adecuados para formulaciones de liberación retardada.

Estabilidad de CBD en fluido gástrico estimulado (SGF)

- 25 25 Dado que se sabe que la administración oral de CBD mostró incidentes de efectos secundarios que podrían contribuir a la degradación de CBD a THC con la exposición al fluido gástrico, la estabilidad del CBD se probó en la simulación del entorno de fluido gástrico cuando se solubiliza en AX(1) y 5CS.
- 30 30 Se prepararon soluciones de reserva del 3 % de CBD en MeOH, AX1 y 5CS. Se preparó un medio de fluido gástrico estimulante (SGF) disolviendo cloruro de sodio (0,2 % p/v) y ácido clorhídrico (0,1 M) en DDW, y se incubó a 37 °C. Para la solución de MeOH, se añadió dodecilsulfato de sodio (1 p/v %) al SGF. Se contenían 500 ml de medios SGF en un matraz Erlenmeyer apropiado. En ese momento se añadieron 0 - 1 ml de cada solución de reserva de CBD al SGF. La mezcla se agitó vigorosamente en un baño de agua calentado hasta 37 °C e inmediatamente se tomó una muestra de 1 ml de la solución y se reemplazó con un volumen igual de medio SGF precalentado. De manera similar, se muestreó el mismo volumen a los 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150 y 180 minutos. Cada muestra de 1 ml se neutralizó inmediatamente a un pH de 7 a 9, con 980 µl de solución de hidróxido de sodio 0,1 M y 3 ml de MeOH, y se probaron los niveles de pH. Todas las muestras se mantuvieron a 4 °C hasta el análisis por HPLC.
- 40 40 Para la solución de MeOH y el sistema AX1, se tomaron muestras adicionales cada 30 min y se inyectaron directamente en la HPLC sin tratamiento adicional. Esto fue para determinar que la naturalización no afecta al perfil visto. La concentración de CBD medida se dividió a la concentración inicial (C/C_0) en cada punto de tiempo.

Las figuras 13A-13B muestran los cambios en el contenido de CBD en función del tiempo tanto en muestras neutralizadas como no neutralizadas. El CBD en MeOH como medio de suspensión mostró una degradación significativa con el tiempo. La degradación había comenzado muy rápido, comenzando ya después de 5 minutos. En 5 30 min, el 68 % de la molécula se descompone y, después de 2 horas, queda menos del 4 % de CBD. La descomposición del CBD había dado como resultado 7 picos detectados usando análisis HPLC-UV. 4 picos desconocidos, denominados 'Unk' y tres picos se identificaron como Δ^8 -THC, Δ^9 -THC y CBN. Sin embargo, cuando se cargó CBD dentro de 5CS y AX1 no se observó degradación (C/C_0 siguió siendo 1). Los niveles de CBD fueron estables 10 y constantes, sin mostrar productos de descomposición, incluso después de 3 horas de mediciones. Las muestras que se midieron después de la neutralización o inmediatamente después del muestreo mostraron resultados similares, indicando la precisión del método.

De acuerdo con informes anteriores, en un entorno ácido, el CBD se descompone principalmente en THC y algunos 15 cannabinoides relacionados menores adicionales. El análisis de HPLC mostró un total de 7 productos de degradación, incluyendo Δ^9 -THC, Δ^8 -THC y CBN, detectados en diferentes momentos.

La tendencia del área de pico de CBD descendente se muestra en la figura 13C. Simultáneamente, el área de picos 20 de los productos de degradación relacionados aumenta, aunque parece que algunos de ellos también se descompusieron (compuesto "unk 2") en el tiempo, mientras que otro comienza a subir en ese punto de tiempo ('unk 5' y 'unk 3').

A partir de los resultados, se concluye que se espera que la administración de CBD en metanol dé como resultado 25 una transformación muy rápida de CBD en THC debido al entorno ácido, lo que puede conducir a efectos adversos psicoactivos no deseados. Por el contrario, el CBD solubilizado en los sistemas 5CS e In9(6) está bien protegido contra la transformación a THC incluso después de 180 minutos después de la exposición al fluido gástrico ácido.

En comparación, se evaluaron el perfil de CBD en SGF con un producto comercial ('RSHO'™ - que contiene CBD disuelto en aceite vegetal) y CBD disuelto en aceite de oliva puro. El perfil de degradación de RSHO en SGF se muestra en la figura 14A, mientras que la figura 14B muestra el perfil de degradación de CBD en aceite de oliva en 30 SGF.

A diferencia de AX-1 y 5CS en los que el CBD permanece estable cuando se expone a SGF durante 180 min, el CBD en el producto comercial o en el aceite de oliva se degrada relativamente rápido dentro de los 30 min posteriores a la exposición. Por lo tanto, las formulaciones descritas en el presente documento proporcionan un "escudo protector" 35 para que el CBD se absorba directamente cuando se administra por vía oral en el torrente sanguíneo, y no sus productos de degradación, como el THC u otros cannabinoides.

Composición

40 Liofilización y resuspensión

Las formulaciones 5CS y AX-1 cargadas con CBD se combinaron para la liofilización como se detalla a continuación.

Muestras de concentrado de formulaciones de AX1 cargadas con el 2,5 % en peso de CBD y 5CS cargadas con el 5 45 % en peso de CBD se diluyeron (10 veces) con las siguientes soluciones:

Dextrina (10-20 % p/v)
Lactosa (10-20 % p/v)
Manitol (10-20 % p/v)
50 Maltodextrina (10-20 % p/v)
Eritritol (10-30 % p/v)
Sorbitol (20-70 % p/v)

Las muestras diluidas se congelaron con nitrógeno líquido y se liofilizaron durante al menos 24 horas. Después de 55 secarse por congelación, se obtuvo polvo de partículas sólidas (figura 15A).

A continuación, las partículas cargadas con CBD se redispersaron en agua (10-90 % en peso) para dar la microemulsión reconstruida (figura 15B). Las formulaciones habían recuperado completamente su aspecto homogéneo transparente original, no mostrando separación de fases o precipitación del CBD.

60 Para determinar si las gotas de tamaño nanométrico habían conservado su estructura y tamaño, se midió el tamaño de gota del polvo reconstituido de 5CS diluido con manitol mediante un instrumento DLS, tal como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8: Tamaño de gota antes de la liofilización y después de la reconstitución

Contenido de agua (% en peso)	Antes de la liofilización (promedio Z; nm)	Después de la liofilización y reconstitución (promedio Z; nm)
70	11,6	12,01
80	10,3	10,8
90	10,2	10,4

Se observó un tamaño de gota similar antes de la liofilización (formulación original) y después de la reconstitución con diferentes proporciones de agua.

5 El polvo liofilizado se introdujo en cápsulas personalizadas en su tamaño para administración oral en ratas (CÁPSULAS TROPAC). El CBD en el torrente sanguíneo se evaluó después de la administración oral en comparación con la formulación de concentrado líquido con la misma dosis de 10 mg/kg de PC. El perfil PK del polvo liofilizado y el de la formulación de concentrado líquido fue similar, como se muestra en la fig. 16A, sin mostrar ningún efecto de la liofilización de 5CS a polvo, como estaba previsto por los resultados de DLS.

10 Por otra parte, el polvo liofilizado y su muestra reconstituida dan como resultado un perfil cinético similar y una cantidad de CBD similar que llega al torrente sanguíneo (figura 16B). Este resultado indica que no hay efecto sobre el rendimiento y/o biodisponibilidad del CBD por hidratación del polvo.

15 Como la liofilización y la reconstitución no obstaculizaron las propiedades de la formulación, es posible administrar la formulación en polvo o en forma líquida, dependiendo de la preferencia del usuario final/paciente.

Co-solubilización con otros componentes activos

20 Ácido docohexanoico (DHA): El DHA es un ácido graso omega-3 que se encuentra naturalmente en todo el cuerpo y es más abundante en la corteza cerebral, retina y corazón. Por lo tanto, el DHA es esencial para el crecimiento y el desarrollo funcional del cerebro, mostrando mejoras en la capacidad de aprendizaje, comportamiento cognitivo y reducción de la depresión. La disminución en el consumo de DHA se asocia con el deterioro cognitivo durante el envejecimiento y con el inicio de la enfermedad de Alzheimer esporádica.

25 Además, se sabe que el DHA ayuda a reducir los triglicéridos en la sangre, disminuyendo la trombosis y previniendo las arritmias cardíacas. Los estudios epidemiológicos han demostrado una fuerte correlación entre el consumo de pescado con una alta concentración de DHA y la reducción de la muerte súbita por infarto de miocardio.

30 Los efectos opuestos del DHA también se observan y se estudian con la inflamación, particularmente con artritis reumatoide (AR) y con asma. El DHA tiene un efecto positivo en enfermedades como hipertensión, artritis, atherosclerosis, depresión, diabetes mellitus de inicio en adultos, infarto de miocardio, trombosis y algunos cánceres.

35 Se puede obtener principalmente de nuestra dieta, incluido el aceite de pescado o las algas, pero tiene una biodisponibilidad muy limitada y, por lo tanto, debe consumirse en niveles e intensidad altos para alcanzar niveles suficientes en el cuerpo.

40 Solubilizar CBD y DHA no es una tarea fácil. Usando formulaciones 5CS y AX-1, se logró una concentración relativamente alta tanto de CBD como de DHA en una relación 1:1 (50 mg/ml de CBD y 50 mg/ml de DHA y superior), dando como resultado una formulación estable, transparente con gotas de tamaño nanométrico. Este sistema, aunque "lleva" una cantidad muy grande de moléculas activas totales aún era completamente diluyible. El sistema puede solubilizar cualquier relación deseada de CBD:DHA. Este sistema de molécula dual puede dar como resultado un efecto terapéutico multifuncional. Por otra parte, el DHA añadido a la composición, que es un ácido graso largo poliinsaturado, puede actuar como un potenciador de la biodisponibilidad mejorando la administración de CBD.

45 *Curcumina:* La curcumina es una molécula pequeña que es el 'curcuminoide' prototípico que tiene efectos similares a otros polifenoles. Se conoce como una molécula antiinflamatoria muy potente, anticancerígena. También se ha demostrado que es una molécula que ayuda a reducir el deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento, a reducir los niveles de lípidos y placa en las arterias y a reducir el riesgo de diabetes. Sin embargo, tiene una biodisponibilidad oral muy pobre. La combinación de CBD y curcumina puede tener un efecto de aumento en la reducción de la inflamación y un efecto terapéutico beneficioso dual adicional. Tanto la curcumina como el CBD se solubilizaron conjuntamente con éxito en la formulación 5CS a una concentración de 60 mg/ml de CBD y 50 mg/ml de curcumina, y 50 mg/ml de CBD y 15 mg/ml de curcumina en la formulación AX-1. La formulación resultante con ambas moléculas activas es transparente con un aspecto naranja (efecto colorante de la curcumina) que no muestra separación de fases ni precipitación.

Aromatizante

55 60 Se probaron formulaciones cargadas con el 2,5 % de CBD para determinar la posibilidad de añadir agentes aromatizantes, como menta, té con limón, tropicales, cítricos, arándano-granada. Las formulaciones diluidas eran

transparentes y estables después de la preparación.

Además, Las muestras de AX1 se prepararon con polvo de fruto de monje (*Siraitia grosvenorii*) y zumo de fruto de monje y aromas (base de aceite y base de agua). Tanto el polvo de fruto de monje como el zumo de fruto de monje eran compatibles con el concentrado AX1. En el caso de los sabores, la adición de aromas a base de aceite dio como resultado una separación de fases en contraste con los aromas a base de agua que mantuvieron las muestras transparentes y estables.

Para 5CS, se prepararon muestras con polvo de fruto de monje y zumo de fruto de monje y aromas (base de aceite y base de agua). Solo el polvo de fruto de monje dio como resultado sistemas estables, sin embargo, para disolver completamente el polvo, se añadió PG extra (10 % del producto final). Tanto los sabores a base de agua como a base de aceite fueron compatibles.

Por lo tanto, la adición de aromatizantes y otros aditivos no afecta negativamente a la formulación, permitiendo enmascarar el sabor amargo tanto en forma diluida como concentrada.

Encapsulación en cápsulas de gel blandas

Para permitir otra forma de administración oral, la formulación 5CS se encapsuló en cápsulas de gel blandas. Se descubrió que los geles blandos estaban intactos después de un almacenamiento prolongado sin mostrar ninguna fuga o daño al recubrimiento, dando como resultado que no haya pérdida de peso ni humedad en la botella.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación cargada con cannabinoides, comprendiendo la formulación al menos un aceite en una cantidad de entre el 0,5 y el 20 % en peso ($\pm 10\%$ de desviación del valor nominal), al menos un tensioactivo hidrófilo, al menos un cotensioactivo y al menos el 0,1 % en peso de al menos un cannabinoide,
- 5 estando la formulación en una forma de microemulsión sin agua que tiene un tamaño de gota de entre 5 nm y 100 nm ($\pm 10\%$ de desviación del valor nominal), y
- 10 seleccionándose dicho al menos un cannabinoide de ácido cannabigerólico (CBGA), monometiléter de ácido cannabigerólico (CBGAM), cannabigerol (CBG), monometiléter de cannabigerol (CBGM), ácido cannabigerovarínico (CBGVA), cannabigerovarina (CBGV), ácido cannabichroménico (CBCA), cannabichromeno (CBC), ácido cannabicromevarínico (CBCVA), cannabicromevarina (CBCV), ácido cannabidiólico (CBDA), cannabidiol (CBD), monometiléter de cannabidiol (CBDM), cannabidiol-C₄ (CBD-C₄), ácido cannabidivariníco (CBDVA), cannabidiorcol (CBD-C₁), ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico A (THCA-A), ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico B (THCA-B), delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico-C₄ (THCA-C₄), delta-9-tetrahidrocannabinol-C₄ (THCA-C₄), ácido delta-9-tetrahidrocannabivarínico (THCVA), delta-9-tetrahidrocannabivarina (THCV), ácido delta-9-tetrahidrocannabiorcólido (THCA-C₁), delta-9-tetrahidrocannabiorcol (THC-C₁), delta-7-cis-iso-tetrahidrocannabivarina, ácido delta-8-tetrahidrocannabinólico A (Δ^8 -THCA), delta-8-tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC), ácido cannabicitólido (CBLA), cannabicitol (CBL), cannabicyclovarina (CBLV), ácido cannabielsoíco A (CBEA-A), ácido cannabielsoíco B (CBEA-B), cannabielsoína (CBE), ácido cannabinólico (CBNA), cannabinol (CBN), metiléter de cannabinol (CBNM), cannabinol-C₄ (CBN-C₄), cannabivarina (CBV), cannabinol-C₂ (CBN-C₂), cannabiorcol (CBN-C₁), cannabinodiol (CBND), cannabinodivarina (CBVD), cannabitriol (CBT), 10-etoxi-9-hidroxi-delta-6a-tetrahidrocannabinol, 8,9-dihidroxi-delta-6a-tetrahidrocannabinol, cannabitriolvarina (CBTV), etoxi-cannabitriolvarina (CBTVE), deshidrocannabifurano (DCBF), cannabifurano (CBF), cannabinomanon (CBCN), cannabicitrano (CBT), 10-oxo-delta-6a-tetrahidrocannabinol (OTHC), delta-9-cis-tetrahidrocannabinol (cis-THC), 3,4,5,6-tetrahidro-7-hidroxi- α - α -2-trimetil-9-n-propil-2,6-metano-2H-1-benzoxocin-5-metanol (OH-iso-HHCV), cannabiripsol (CBR), trihidroxi-delta-9-tetrahydroxicannabinol (triOH-THC).
- 15 2. La formulación cargada con cannabinoides de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el cannabinoide es CBD, CBD-A o THC.
- 20 3. La formulación cargada con cannabinoides de las reivindicaciones 1 o 2, en donde:
- 25 (a) dicho al menos un aceite se selecciona de aceite mineral, aceites de parafina, aceites vegetales, glicéridos, ésteres de ácidos grasos, hidrocarburos líquidos y mezclas de los mismos; y/o
- 30 (b) dicho al menos un tensioactivo hidrófilo se selecciona de monolaurato de polioxietilen sorbitán, monopalmitato de polioxietilen sorbitán, monooleato de polioxietilen sorbitán y ésteres de polioxietileno de aceite de ricino saturado e insaturado, ésteres de monoglicerol etoxilados, ácidos grasos etoxilados y ácidos grasos etoxilados de ácidos grasos de cadena corta, media y larga; opcionalmente en donde dicho al menos un tensioactivo hidrófilo está presente en la formulación en una cantidad de entre el 30 y el 85 % en peso ($\pm 10\%$ de desviación del valor nominal); y/o
- 35 (c) dicho al menos un cotensioactivo se selecciona de polioles, diglicéridos y polioxietilenos; opcionalmente en donde dicho al menos un cotensioactivo está presente en la formulación en una cantidad de entre el 1 y el 50 % en peso ($\pm 10\%$ de desviación del valor nominal).
- 40 4. La formulación cargada con cannabinoides de la reivindicación 3, en donde dicho al menos un aceite se selecciona de triglicéridos de cadena media (MCT), aceite de oliva, aceite de soja, aceite de canola, aceite de algodón, palmoleína, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de colza, aceite de semillas de uva, aceite de cáñamo, aceite de granada, aceite de aguacate, aceite de hierbabuena, aceite de tomate, miristato de isopropilo, lactato de oleílo, caprilocaprato de coco, laurato de hexilo, oleil amina, ácido oleico, alcohol oleílico, ácido linoleico, alcohol linoleílico, oleato de etilo, hexano, heptano, nonano, decano, dodecano, D-limoneno, aceite de nimbo, esencia de lavanda, aceite de hierbabuena, aceite de anís, esencia de romero, aceite de salvia, aceite de hibisco, aceite de bayas (de cualquier tipo), mentol, capsaicina, aceite de semilla de uva, aceite de calabaza, aceite de cáñamo y aceites esenciales similares o triglicéridos o ésteres de ácidos grasos y mezclas de los mismos.
- 45 5. La formulación cargada con cannabinoides de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la relación entre los tensioactivos hidrófilos y los cotensioactivos está entre 1:1 y 6:1 (peso/peso).
- 50 6. La formulación cargada con cannabinoides de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además:
- 55 (a) al menos un disolvente, opcionalmente seleccionado de etanol, propanol, alcohol isopropílico, ácido acético, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido tartárico y sus derivados, ácido láctico, ácido maleico, ácido mágico y mezclas de los mismos, opcionalmente dicho al menos un disolvente está presente en la formulación en una cantidad de entre el 0,1 y el 25 % en peso ($\pm 10\%$ de desviación del valor nominal);
- 60 (b) y/o al menos un fosfolípido, opcionalmente en donde dicho al menos un fosfolípido está presente en la

formulación en una cantidad de entre el 1 y el 10 % en peso ($\pm 10\%$ de desviación del valor nominal).

7. La formulación cargada con cannabinoides de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende entre el 0,1 y el 12 % en peso de dicho cannabinoide ($\pm 10\%$ de desviación del valor nominal).

5 8. Un proceso para preparar la formulación cargada con cannabinoides de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo el proceso mezclar una fuente de cannabinoides con una formulación que comprende al menos un aceite en una cantidad de entre el 0,5 % en peso y el 20 % en peso ($\pm 10\%$ de desviación del valor nominal), al menos un tensioactivo hidrófilo y al menos un cotelioactivo, estando la formulación en una forma de microemulsión sin agua
10 que tiene un tamaño de gota de entre 5 nm y 100 nm ($\pm 10\%$ de desviación del valor nominal).

9. El proceso de la reivindicación 8, en donde el mezclado se lleva a cabo durante entre 2 y 30 minutos ($\pm 10\%$ de desviación del valor nominal) y/o a una temperatura de entre 15 y 60 °C ($\pm 10\%$ de desviación del valor nominal).

15 10. El proceso de las reivindicaciones 8 o 9, en donde la fuente de cannabinoides se selecciona de cannabinoide puro, cannabinoide en forma cristalina, una fuente de cannabinoides natural, un extracto de cannabinoide y un cannabinoide sintético.

20 11. El proceso de la reivindicación 10, en donde la fuente de cannabinoides natural es una planta del género *Cannabis*.

12. El proceso de la reivindicación 11, en donde el proceso comprende además homogeneizar la formulación y la fuente de cannabinoides después de mezclar.

25 13. Una composición que comprende la formulación cargada con cannabinoides de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, siendo la composición una composición farmacéutica o una composición nutracéutica, comprendiendo la composición opcionalmente además un portador farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente.

30 14. La composición de la reivindicación 13, siendo la composición una composición farmacéutica en una forma seleccionada de un gel, una loción, aceite, jabón, una pulverización, una emulsión, una crema, un ungüento, cápsulas, cápsulas de gelatina blanda, un parche o una solución, opcionalmente en donde la composición está adaptada para la administración de dicho cannabinoide por vía tópica, por vía oral, por inhalación, nasal, por vía transdérmica, por vía ocular o parenteral en el sistema circulatorio de un sujeto.

35 15. Una formulación cargada con cannabinoides de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada de trastornos asociados al dolor, trastornos y afecciones inflamatorios, supresión o estimulación del apetito, síntomas de vómitos y náuseas, trastornos del intestino y colon, trastornos y afecciones asociados con la ansiedad, trastornos y afecciones asociados con la psicosis, trastornos y afecciones asociados con ataques y/o convulsiones, trastornos y afecciones del sueño, trastornos y afecciones que requieren tratamiento mediante inmunosupresión, trastornos y afecciones asociados con niveles elevados de glucosa en sangre, trastornos y afecciones asociados con la degradación del sistema nervioso, trastornos y afecciones inflamatorias de la piel, trastornos y afecciones asociados con el bloqueo arterial, trastornos y afecciones asociados con infecciones bacterianas, trastornos y afecciones asociados con^o infecciones fúngicas, trastornos y afecciones proliferativas, y trastornos, trastornos posttraumáticos y afecciones asociadas con el crecimiento óseo inhibido.
40

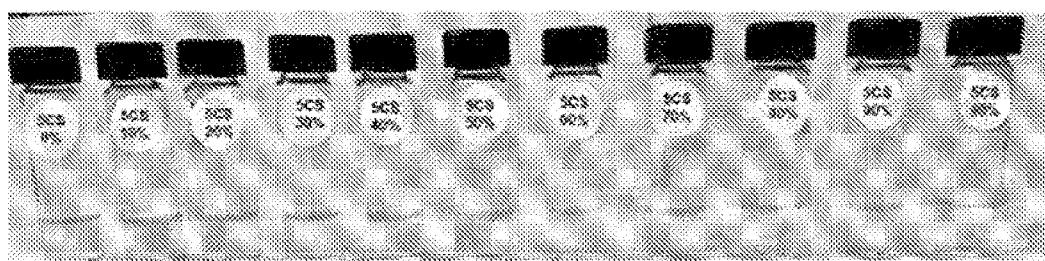


Fig. 1

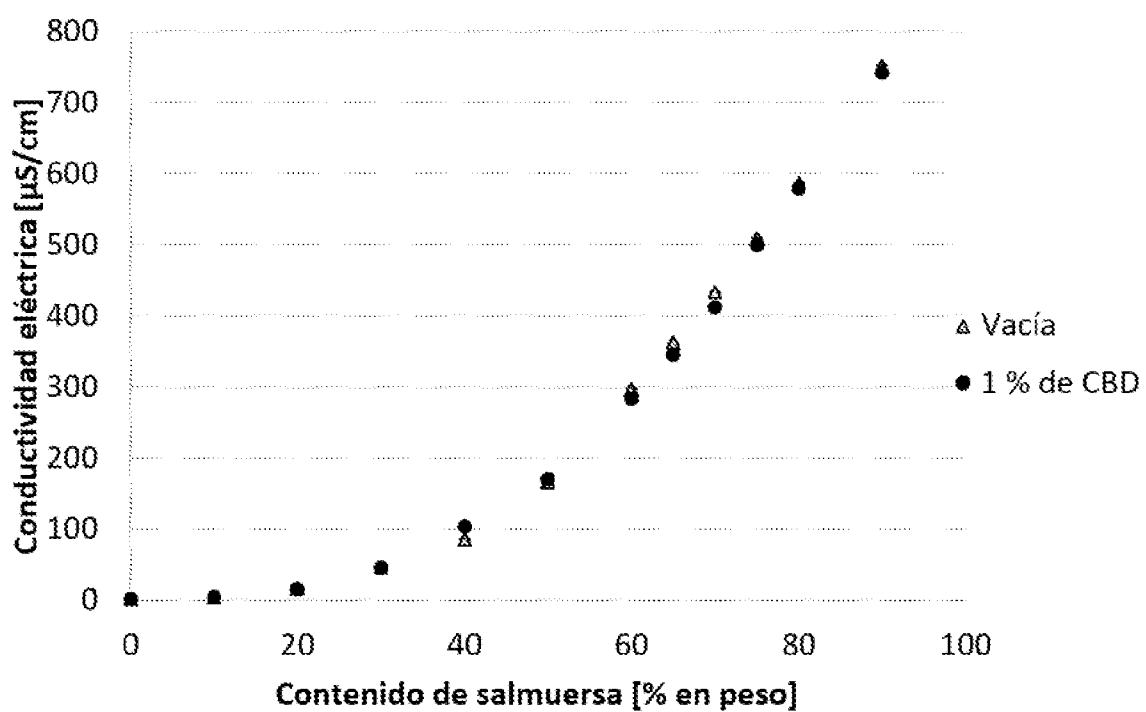


Fig. 2

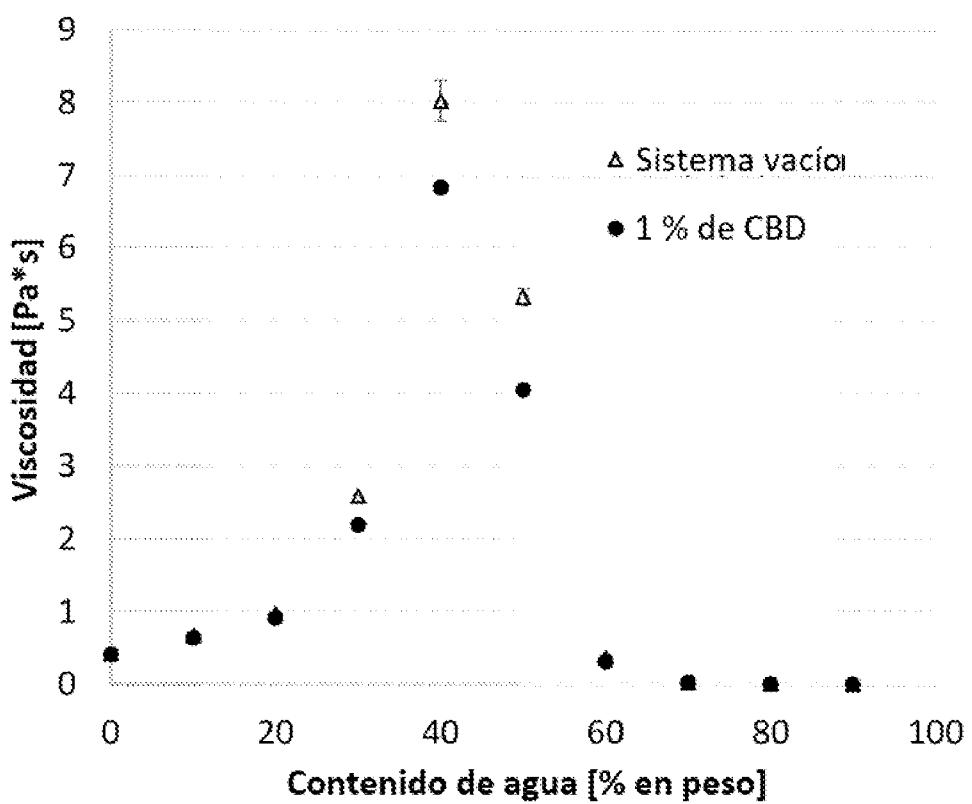


Fig. 3

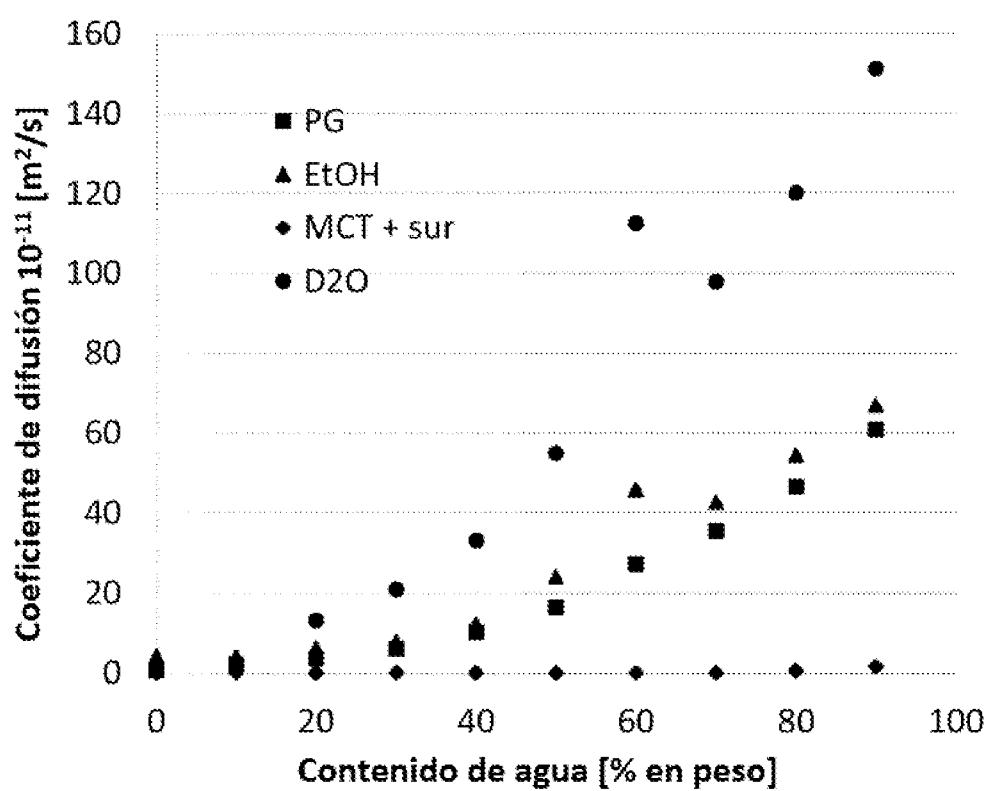


Fig. 4A

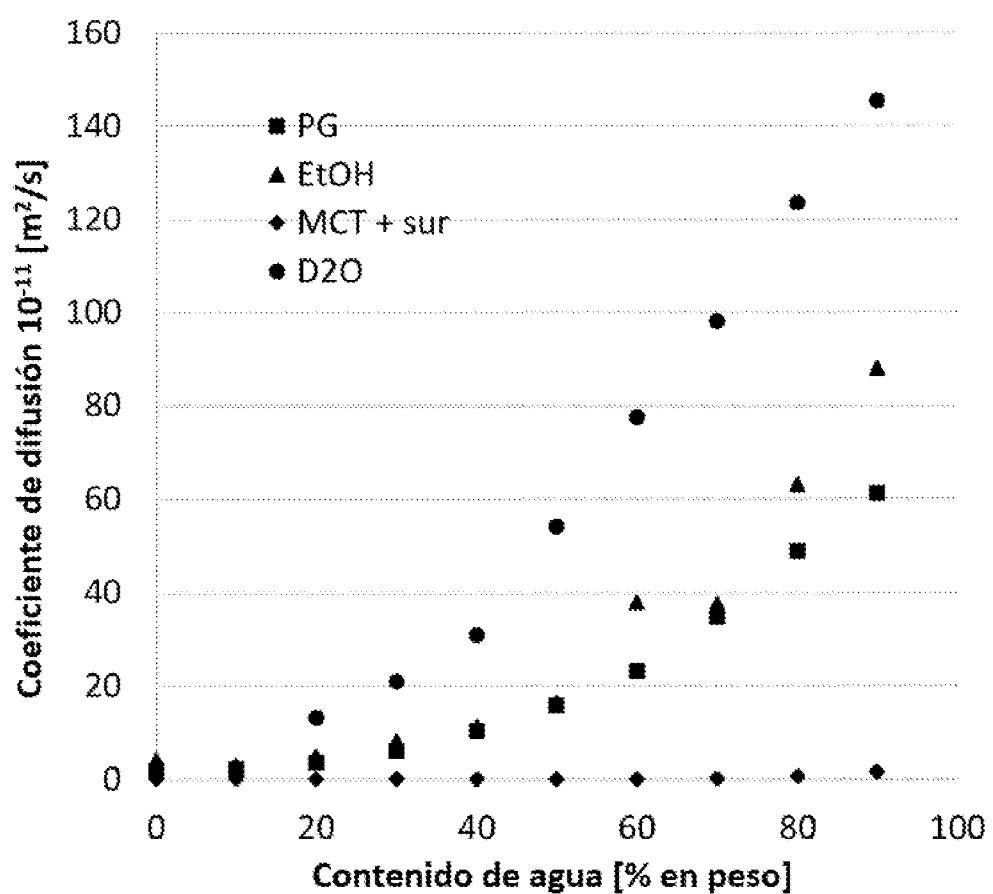


Fig. 4B

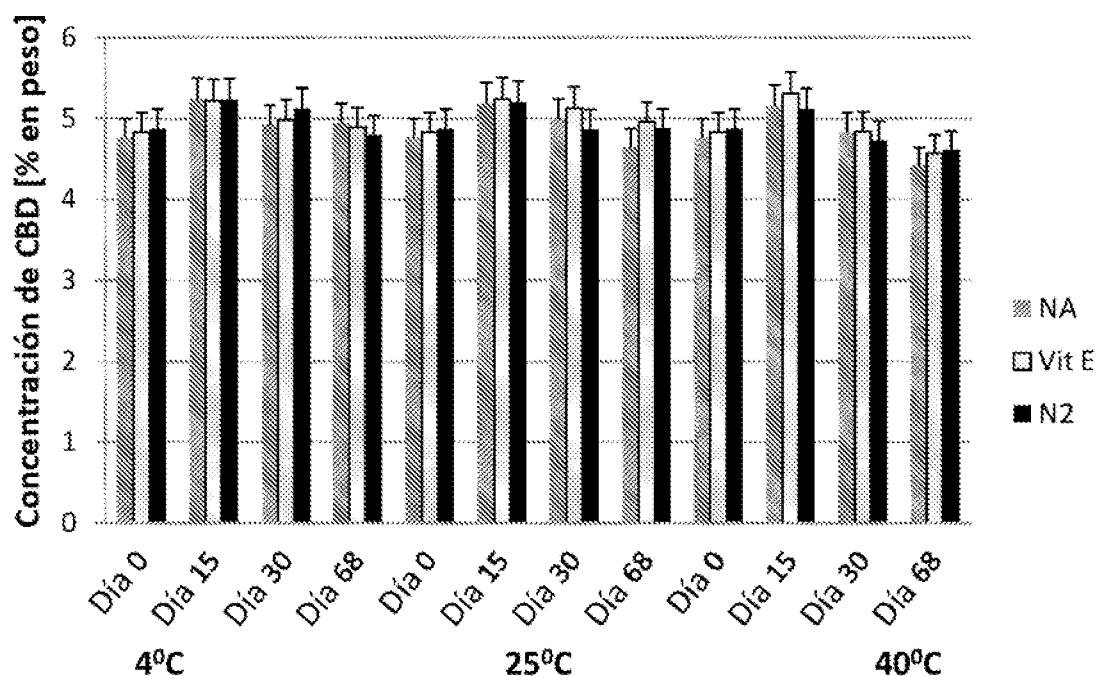


Fig. 5A

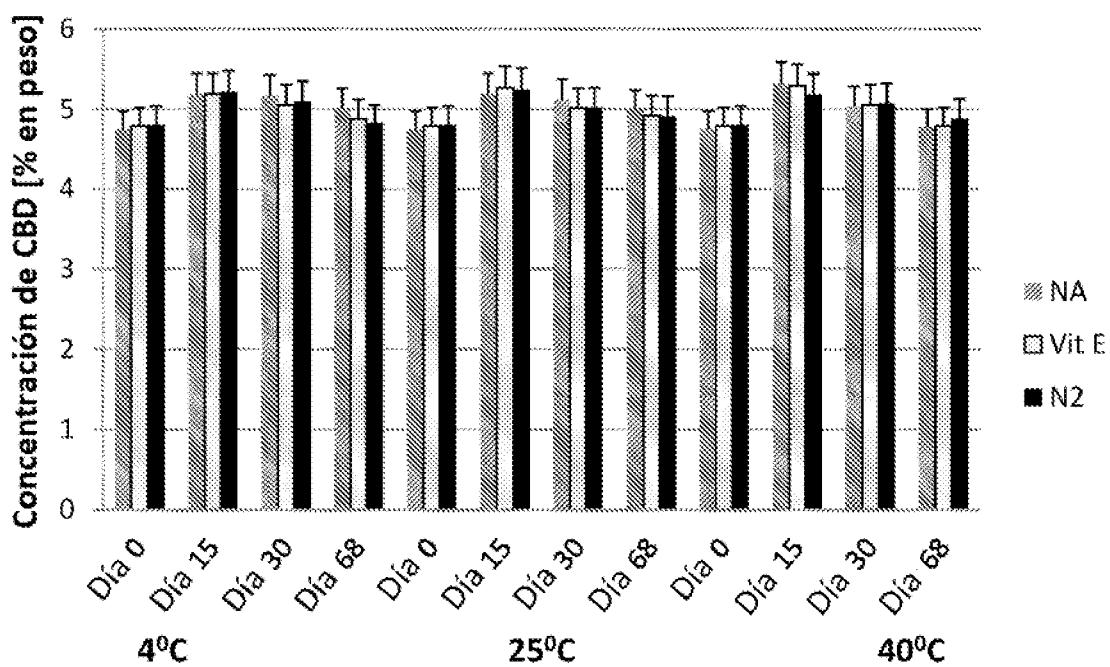


Fig. 5B

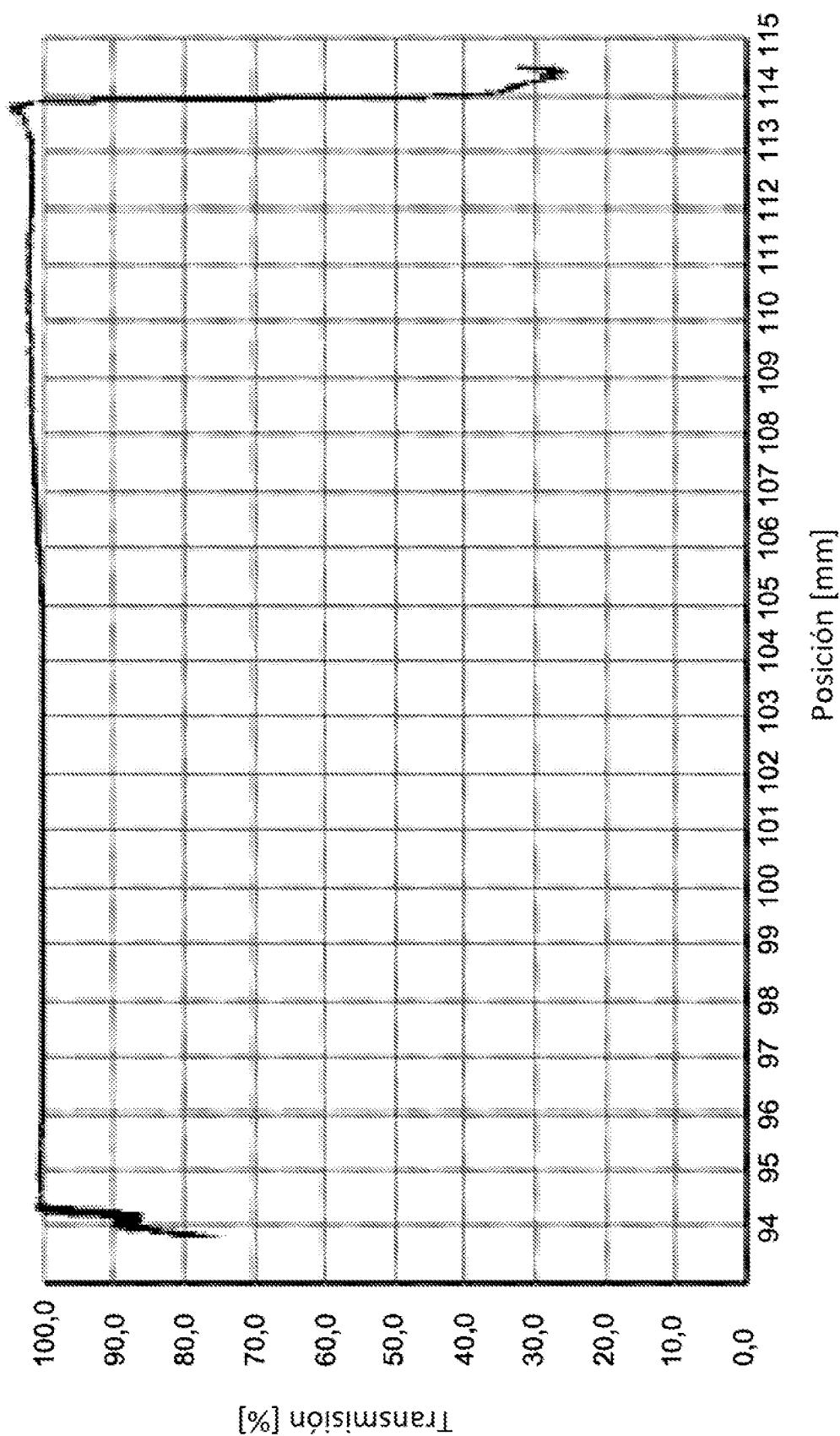


Fig. 6A

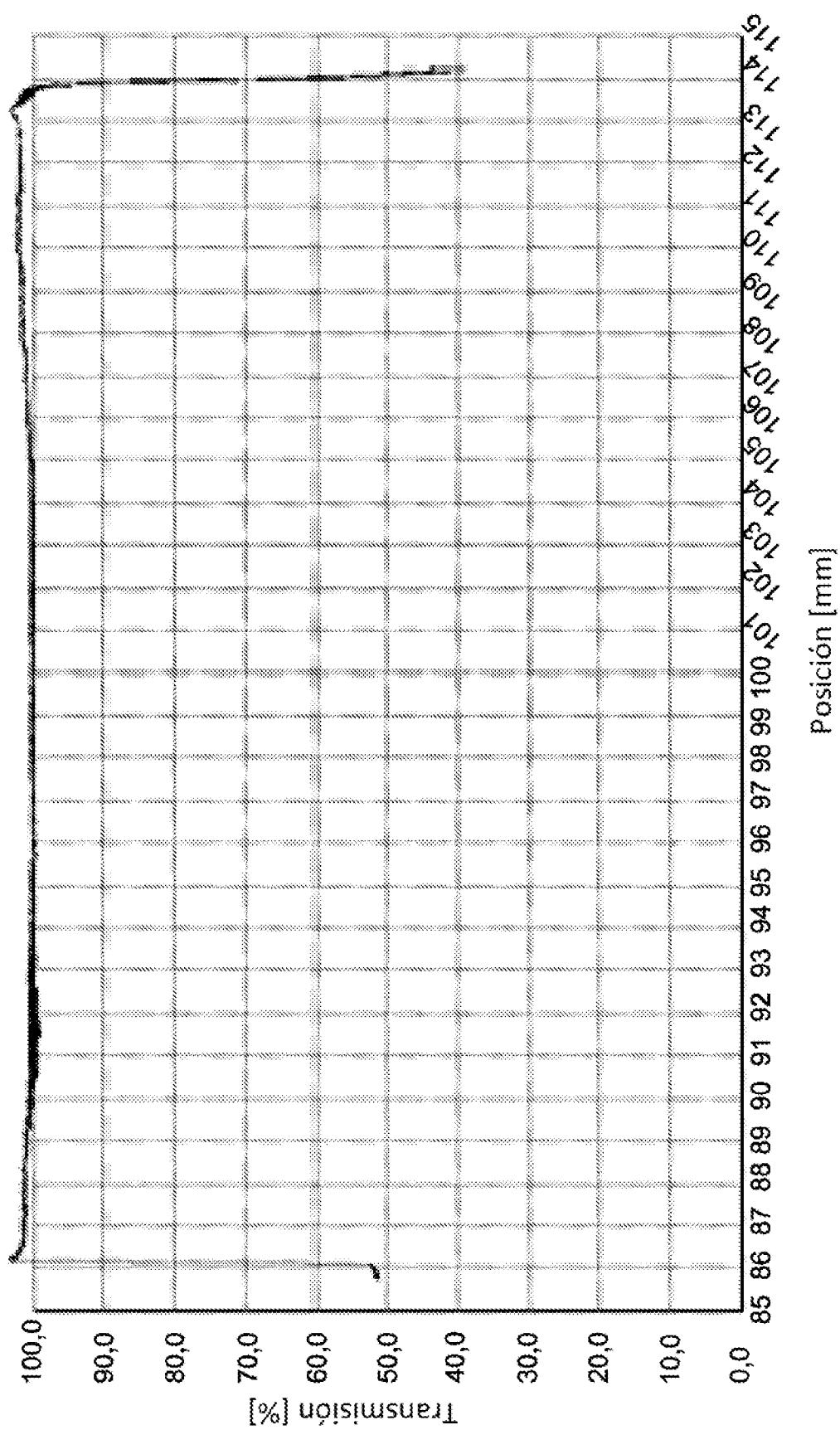


Fig. 6B

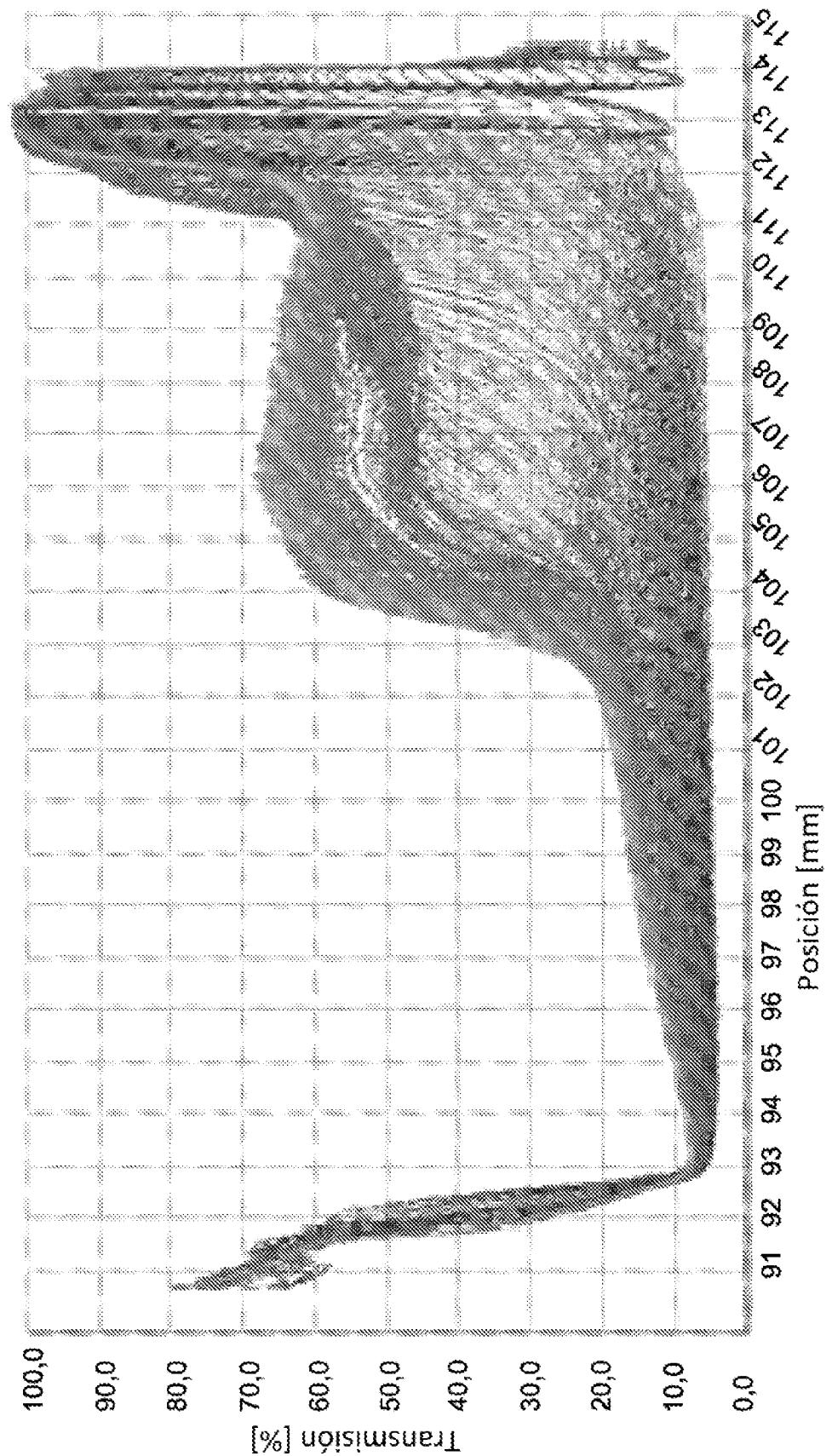


Fig. 6C

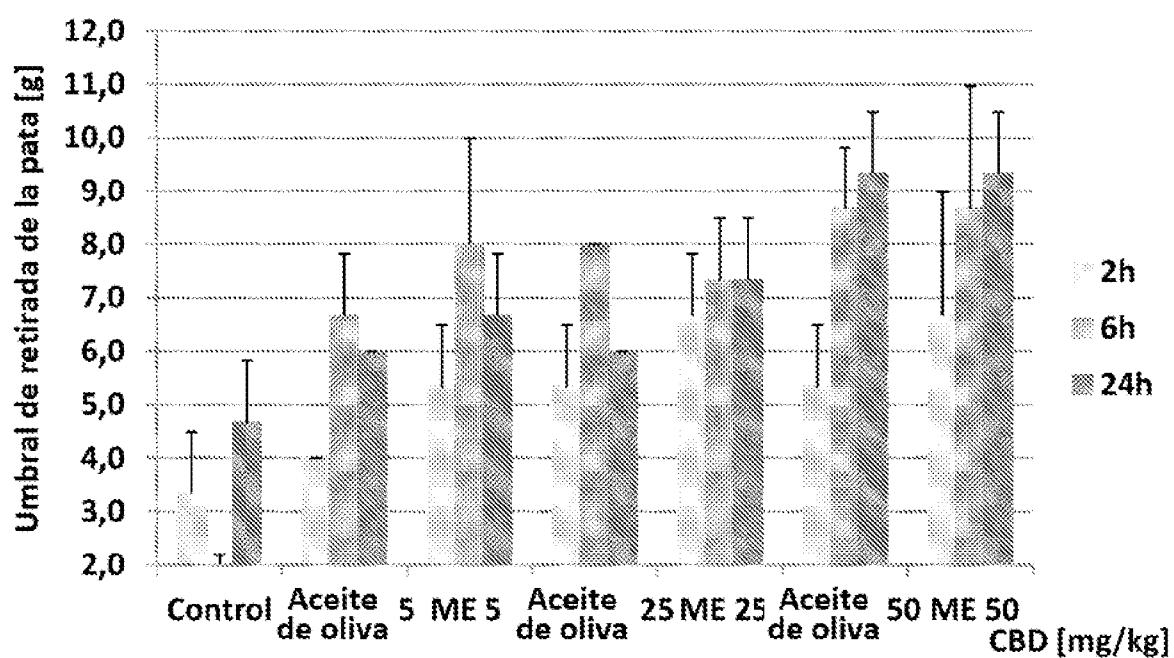


Fig. 7

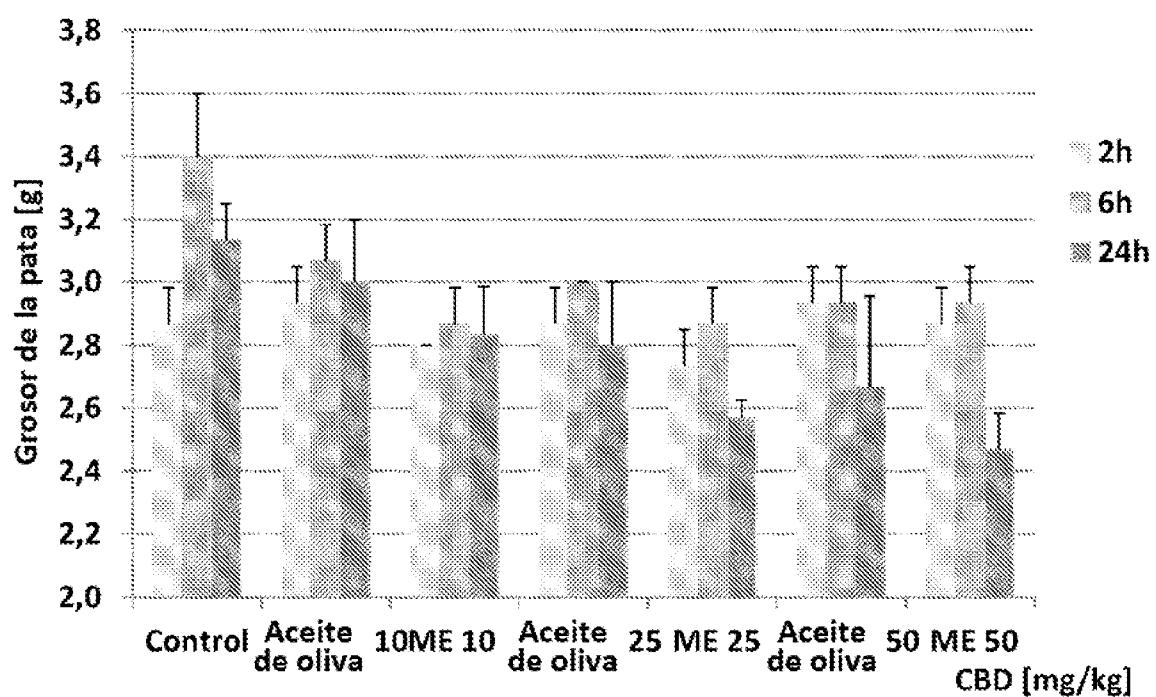
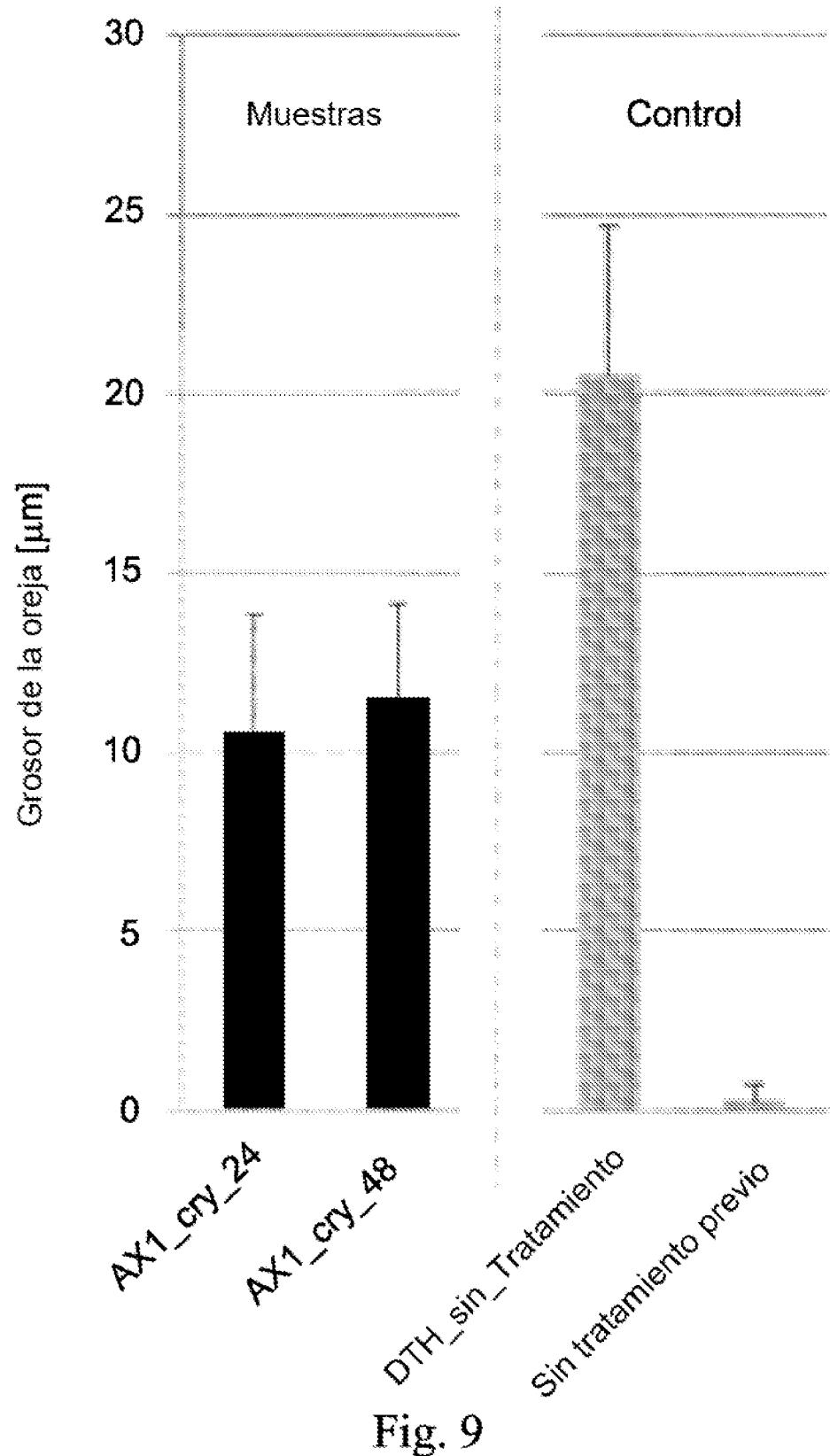


Fig. 8



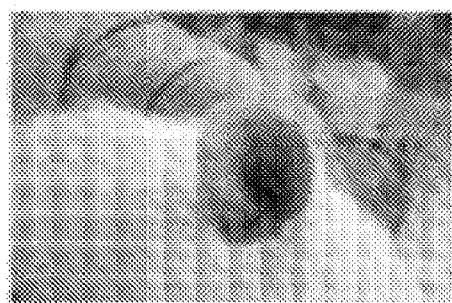


Fig. 10A

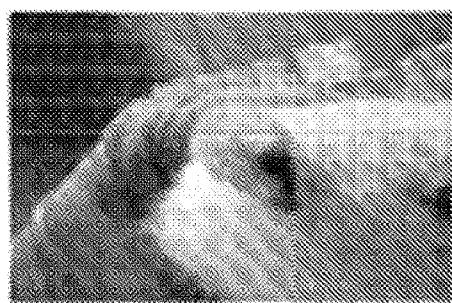


Fig. 10B

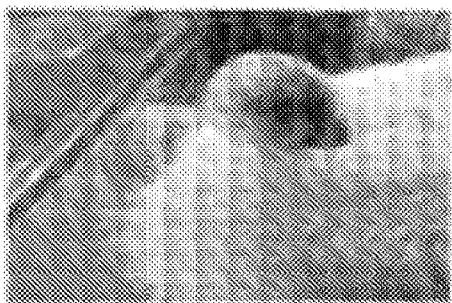


Fig. 10C

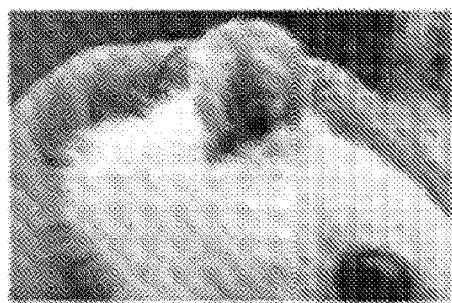


Fig. 10D

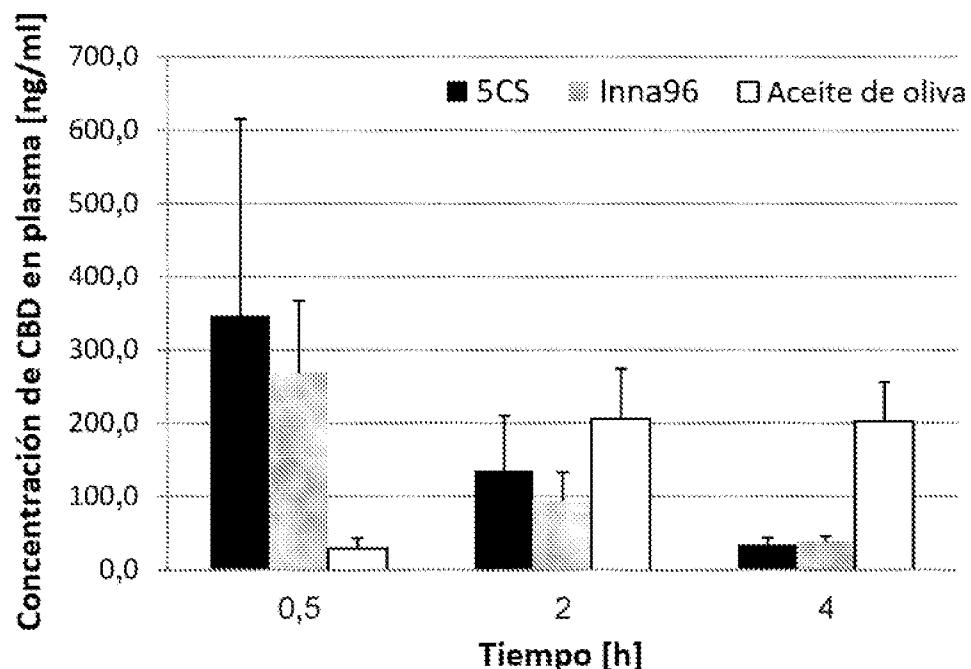


Fig. 11A

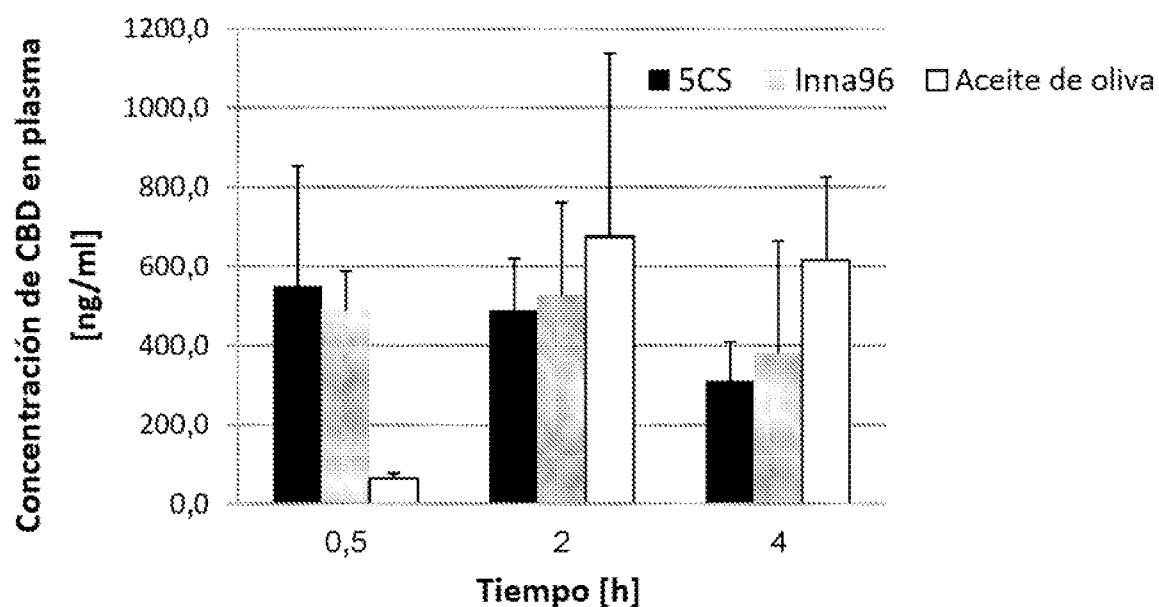


Fig. 11B

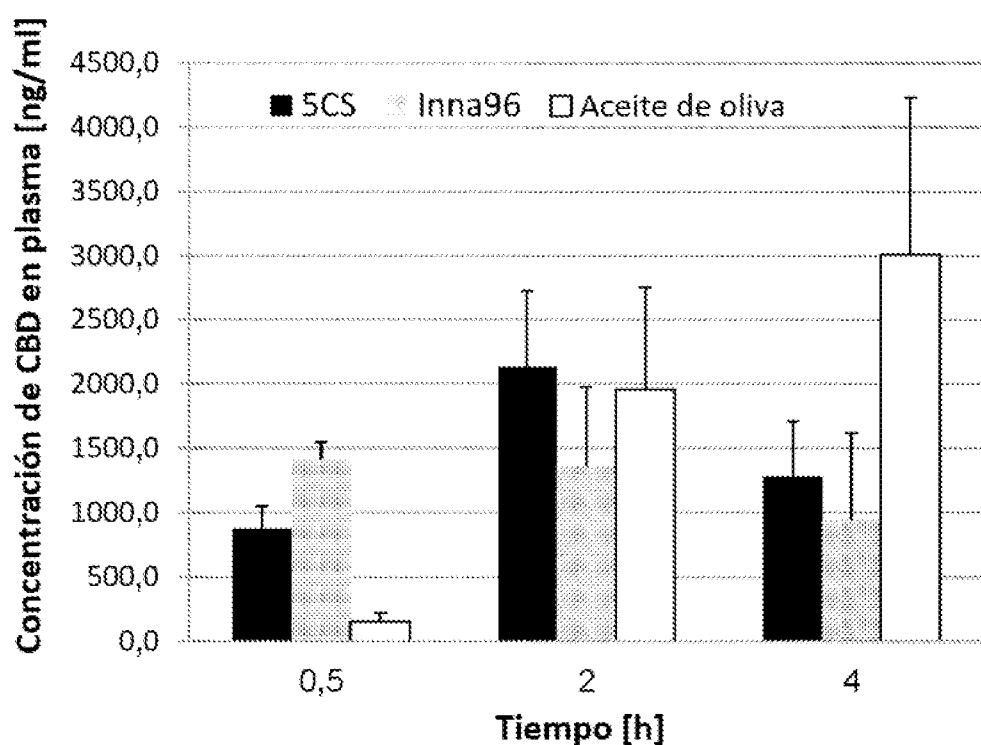


Fig. 11C

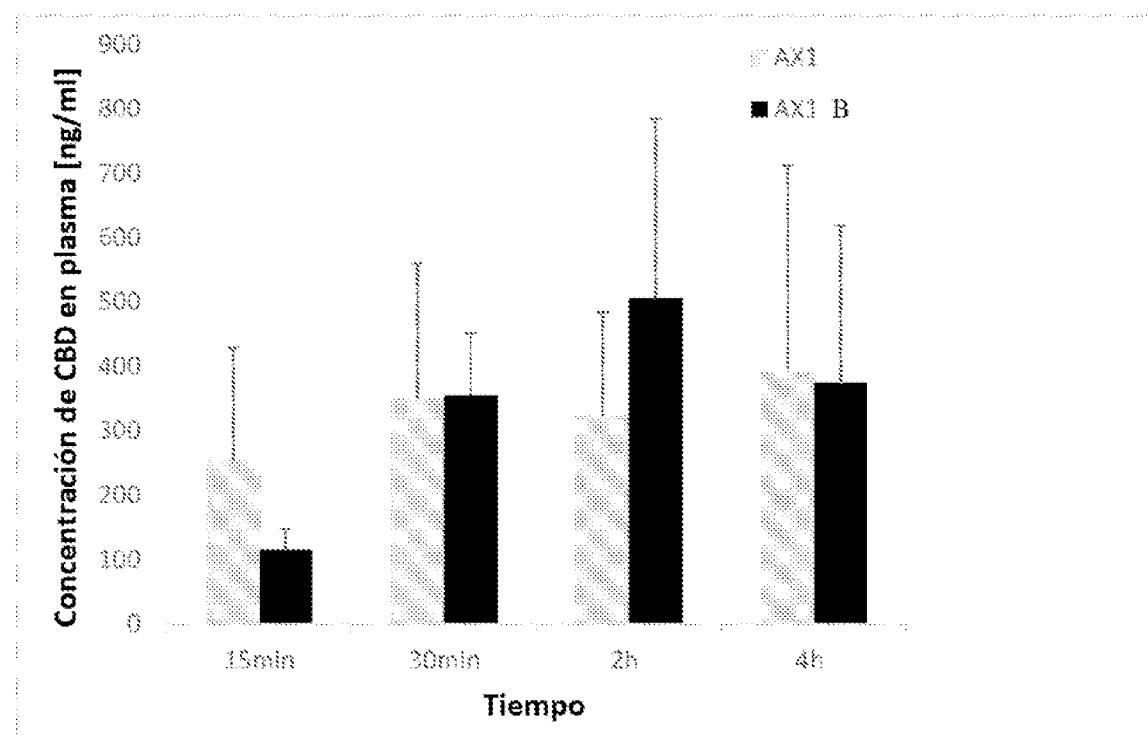


Fig. 12A

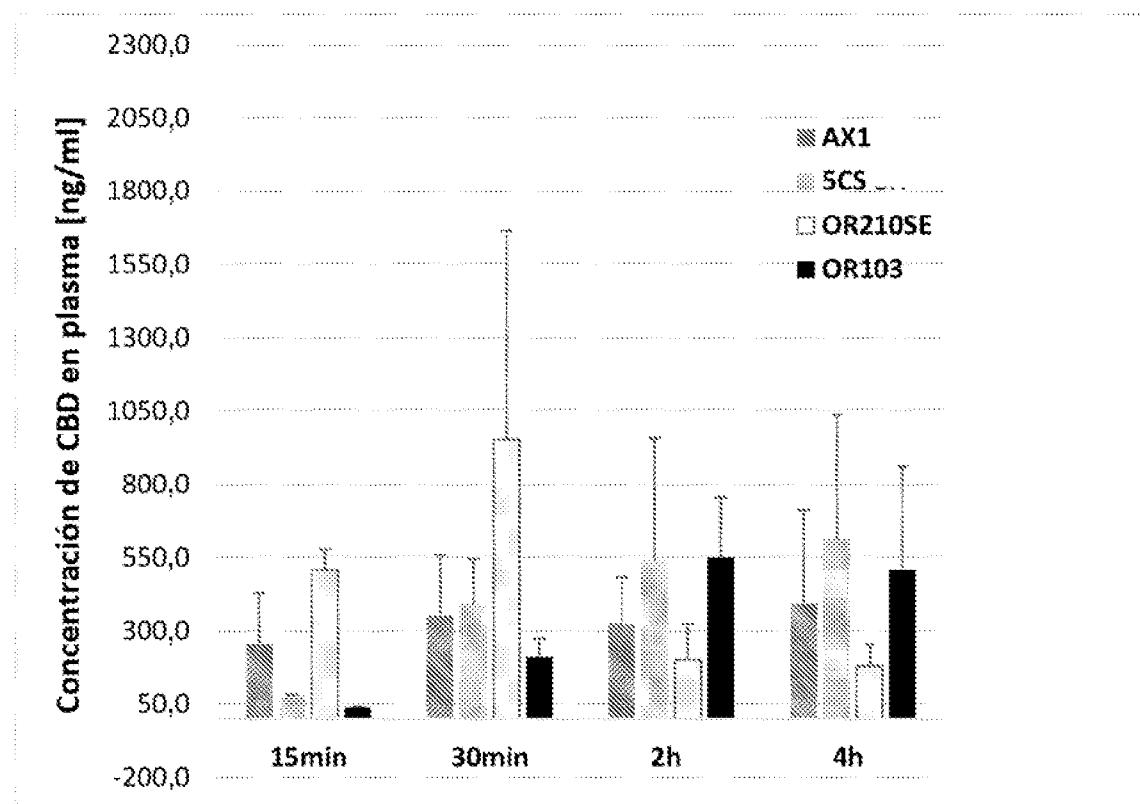


Fig. 12B

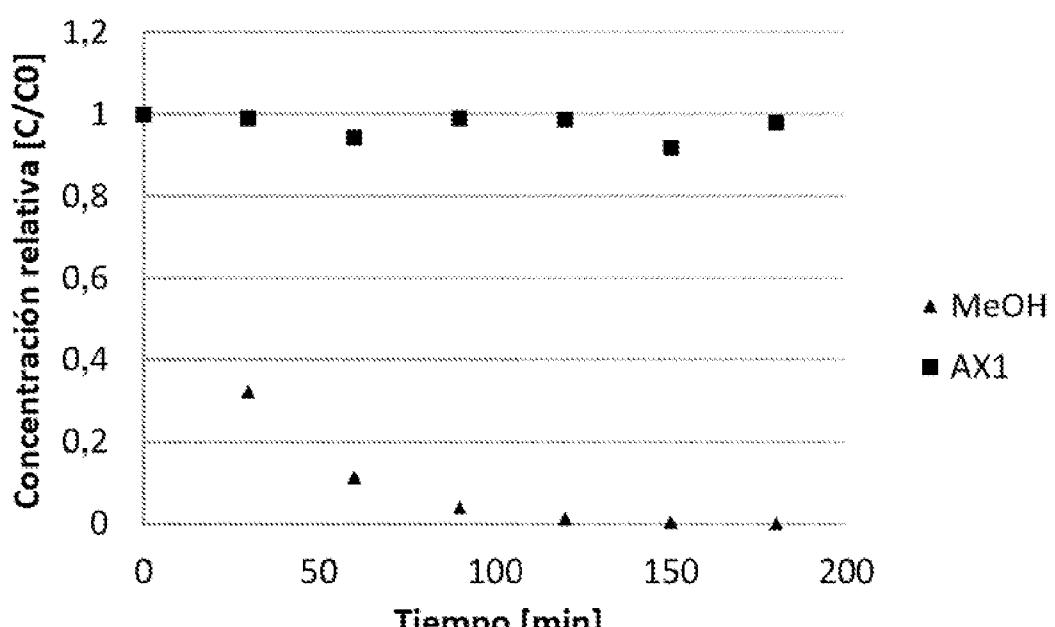


Fig. 13A

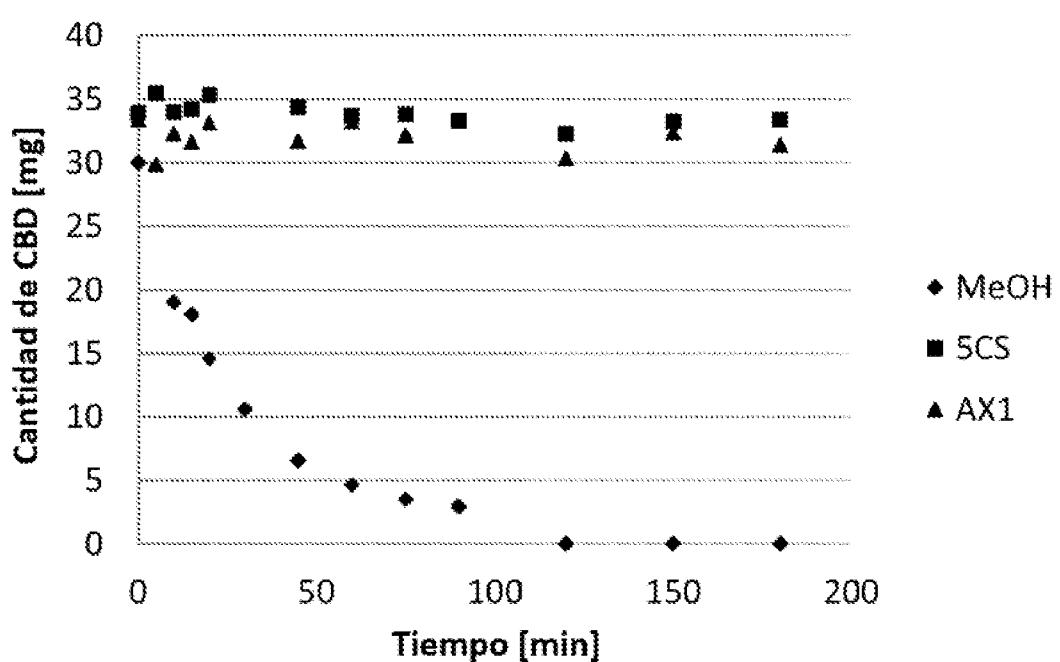


Fig. 13B

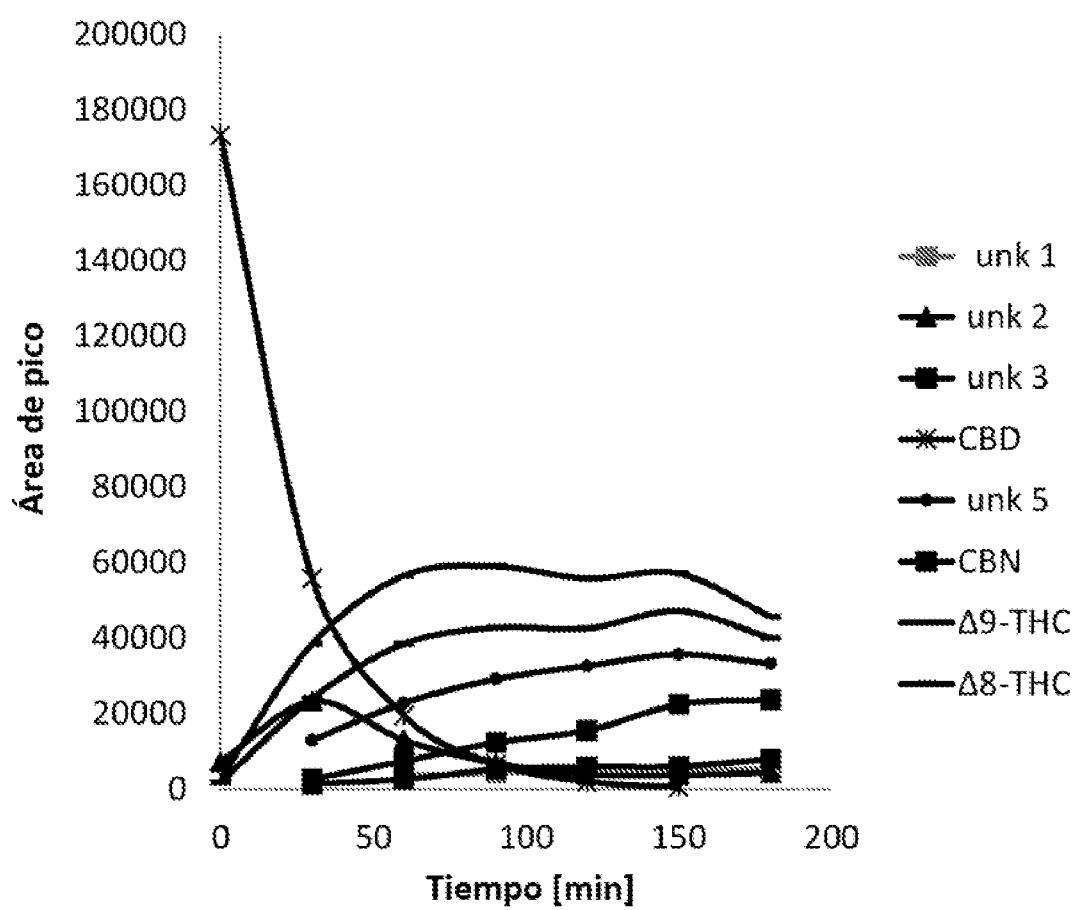


Fig. 13C

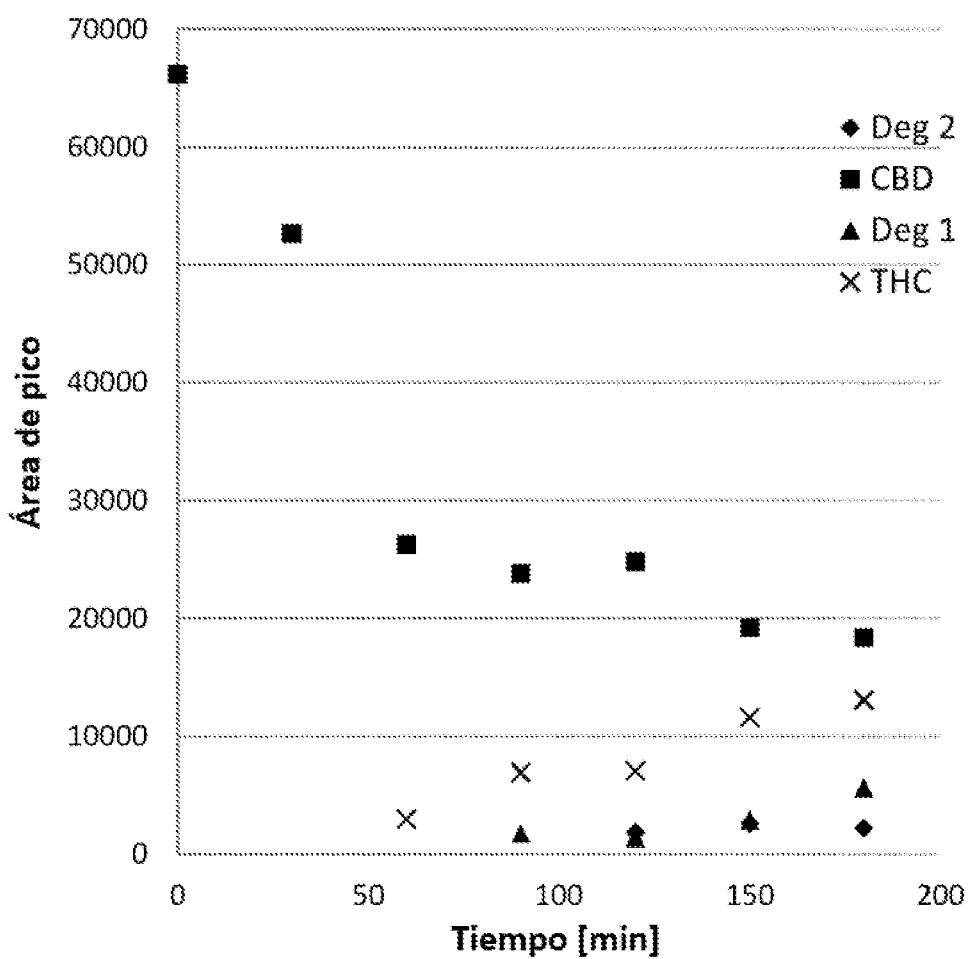


Fig. 14A

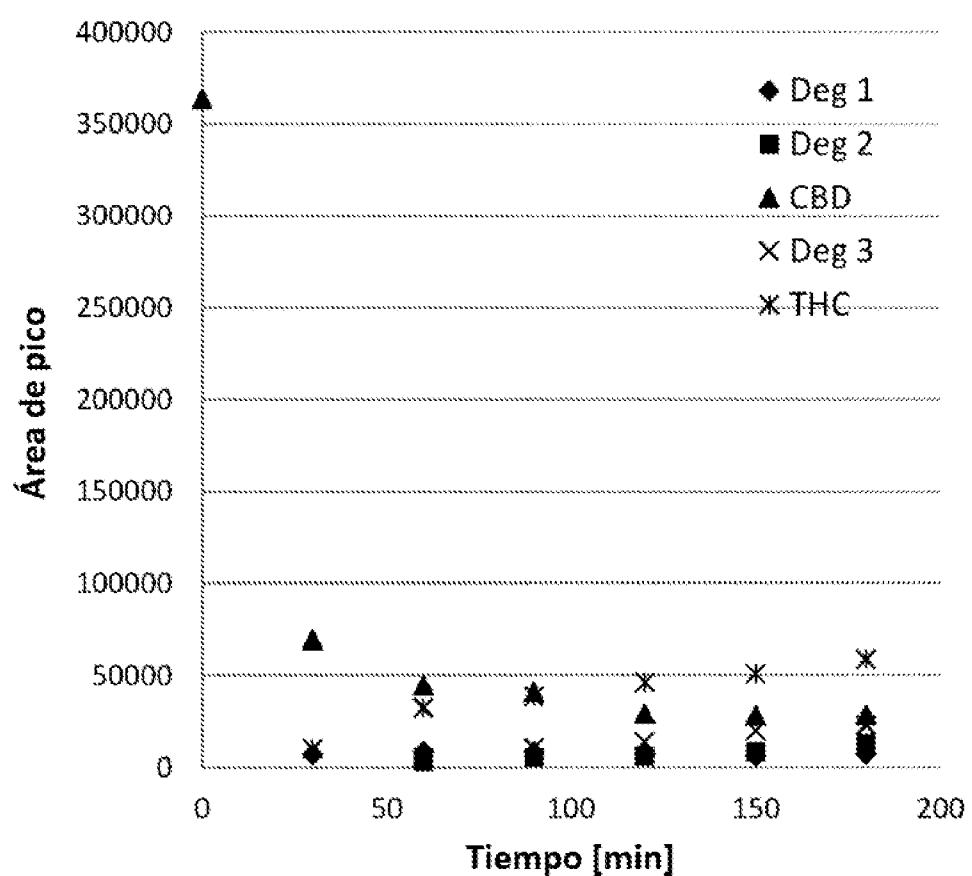


Fig. 14B

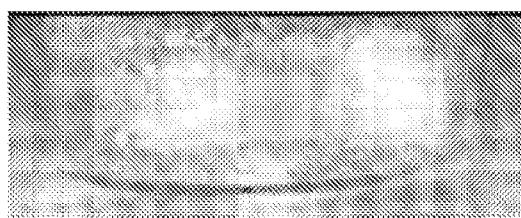


Fig. 15A

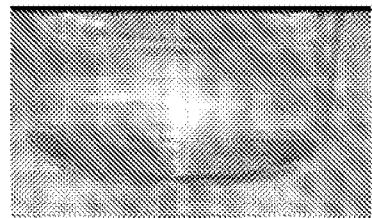


Fig. 15B

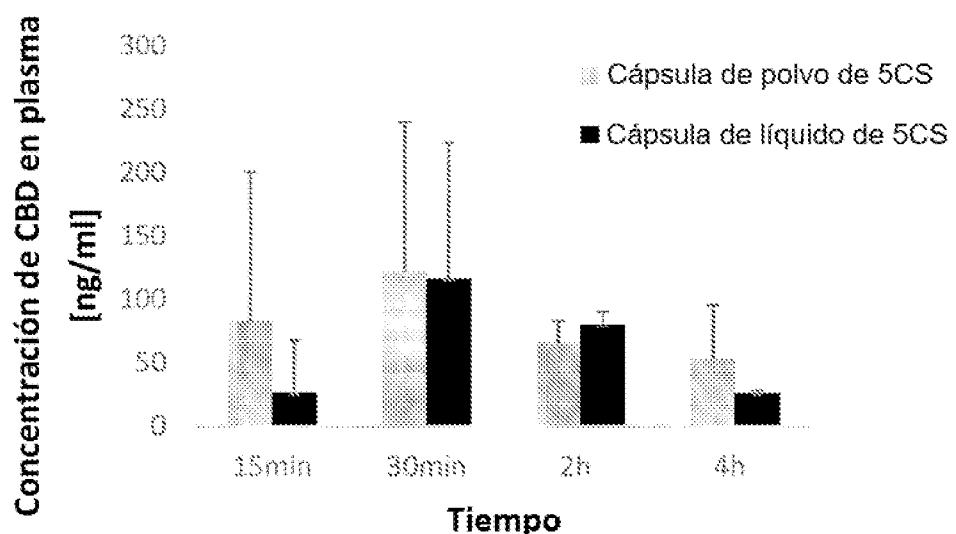


Fig. 16A

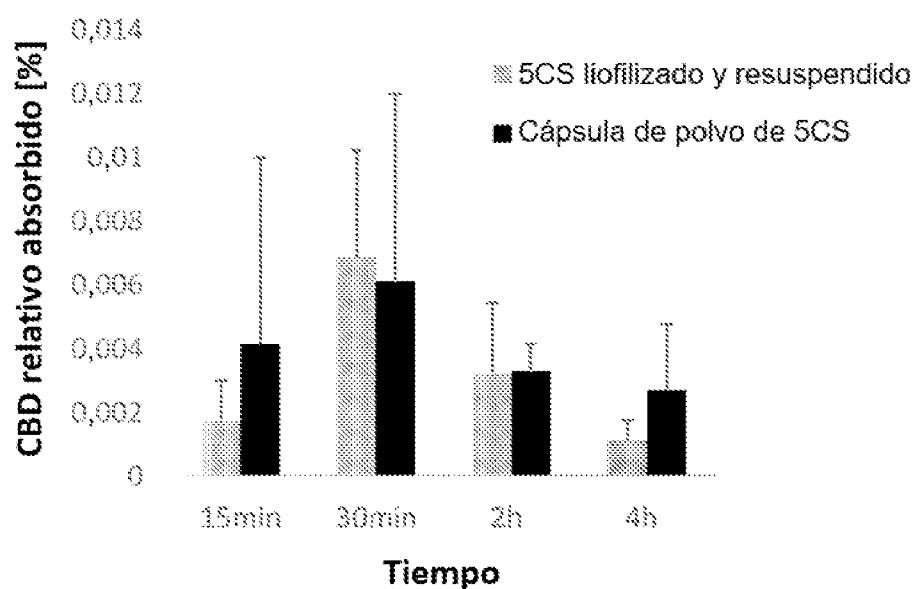


Fig. 16B