



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(11) BR 112019006081-2 B1

(22) Data do Depósito: 28/09/2017

(45) Data de Concessão: 07/02/2023

(54) Título: PROCESSO PARA EXTRAÇÃO DE UM CANABINOIDE A PARTIR DE UMA FONTE VEGETAL, MEIO DE EXTRAÇÃO PARA EXTRAÇÃO SELETIVA DE UM CANABINOIDE A PARTIR DE UMA FONTE VEGETAL CONTENDO CANABINOIDE, MEIO CARREGADO COM CANABINOIDE, ALIMENTO, SUPLEMENTO ALIMENTÍCIO OU COMPOSIÇÕES NUTRACÊUTICAS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: A61K 36/185; A61K 47/00.

(30) Prioridade Unionista: 29/09/2016 IL 248150.

(73) Titular(es): YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM LTD..

(72) Inventor(es): NISSIM GARTI; SHARON GARTI LEVI; ROTEM EDRI.

(86) Pedido PCT: PCT IL2017051099 de 28/09/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/061009 de 05/04/2018

(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/03/2019

(57) Resumo: A presente descrição fornece métodos para extração seletiva de canabinoides, por exemplo canabidiol (CBD), a partir de uma fonte vegetal, usando meios de extração adaptados.

PROCESSO PARA EXTRAÇÃO DE UM CANABINOIDE A PARTIR DE
UMA FONTE VEGETAL, MEIO DE EXTRAÇÃO PARA EXTRAÇÃO
SELETIVA DE UM CANABINOIDE A PARTIR DE UMA FONTE
VEGETAL CONTENDO CANABINOIDE, MEIO CARREGADO COM
CANABINOIDE, ALIMENTO, SUPLEMENTO ALIMENTÍCIO OU
COMPOSIÇÕES NUTRACÊUTICAS E COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA

CAMPO TECNOLÓGICO

[001] A presente descrição fornece métodos para extração seletiva de canabinoides, por exemplo, o canabidiol (CBD), a partir de uma fonte vegetal, usando meios de extração adaptados.

ANTERIORIDADES

[002] Referências consideradas como sendo relevantes como fundamentos para a matéria atualmente descrita são listadas abaixo:

[1] WO 2008/058366

[2] A. Spornath, A. Aserin, *Advances in Colloid and Interface Science* 2006, 128

[3] A. Spornath, A. Aserin, N. Garti, *Journal of Colloid and Interface Science* 2006, 299, 900-909

[4] A. Spornath, A. Aserin, N. Garti, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2006, 83

[5] N. Garti, A. Spornath, A. Aserin, R. Lutz, *Soft Matter* 2005, 1

[6] A. Spornath, A. Aserin, L. Ziserman, D. Danino, N. Garti, *Journal of Controlled Release* 2007, 119

[7] S. Fisher, E.J. Wachtel, A. Aserin, N. Garti, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2013, 107, 35-42

[8] R. Deutch-Kolvzon, A. Aserin e N. Garti, *Chemistry and Physics of Lipids* 2011, 164(7), 654

[9] O. Amsalem, A. Aserin, N. Garti, *Colloids and Surfaces, B: Biointerfaces* 2010, 81(2), 422-429.

[003] O reconhecimento das referências acima não deve ser deduzido como significando que elas sejam de alguma forma relevantes para a patenteabilidade da matéria atualmente descrita.

FUNDAMENTOS

[004] Canabinoides têm sido usados há muitos anos, *inter alia*, no alívio da dor e síndromes relacionadas com inflamação, espasmos, asma, distúrbios do sono, depressão, perda de apetite e outras condições médicas. Os canabinoides são uma família de compostos ativos encontrados principalmente nas inflorescências pistiladas produtoras de resina das plantas de *Cannabis*. Embora uma variedade de compostos canabinoides tenha sido identificada na literatura até agora, dois compostos, em particular, têm sido o principal foco de interesse para usos medicinais: o tetra-hidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD).

[005] Embora THC seja um composto psicoativo com efeitos adversos de longa duração para o usuário, CBD não é considerado como um agente psicotrópico sendo considerado seguro para consumo em várias vias de administração. Ambos os compostos são tipicamente encontrados como uma mistura, em várias faixas de concentração, na fonte vegetal. Para ser formulado em composições farmacêuticas, os canabinoides são frequentemente extraídos da fonte vegetal por vários métodos.

[006] Um dos métodos comumente usados é a extração por óleos carreadores, em que o óleo carreador é usado como solvente para a extração das espécies de canabinoides a partir da fonte vegetal. Uma vez que os tricomas cheios com óleo das inflorescências são solúveis em gorduras, os óleos vegetais naturais são uma maneira eficaz de extrair a mistura de espécies de canabinoides da resina carregada com canabinoides e outras partes da planta.

[007] Outro método frequentemente usado é a extração por solventes orgânicos capazes de dissolver os canabinoides. Tal extração requer a adaptação do solvente para uma extração eficaz, e frequentemente resulta em baixos rendimentos de extração. Além disso, é difícil remover traços do solvente do produto final, reduzindo o grau de pureza e a segurança do extrato resultante. A maioria dessas extrações é verificada como sendo insuficiente e frequentemente deixa traços indesejáveis do solvente (especialmente quando éteres de petróleo são usados).

[008] Outro método que é usado para obter a extração de vários compostos a partir de várias fontes vegetais é a extração supercrítica de CO₂. No processo de extração com CO₂, o CO₂ em condições supercríticas (isto é, alta temperatura e pressão) é usado para a extração das espécies de canabinoides. Embora relativamente eficaz para extrair uma variedade de compostos da fonte vegetal, esta técnica é muitas vezes mais complicada, demorada e muito cara em comparação com a extração com líquidos. Além disso, esta técnica está longe de ser seletiva para canabinoides específicos, e também pode extrair concomitantemente vários óleos essenciais.

[009] Embora existam vários métodos para extração de canabinoides, todos eles têm a desvantagem comum de baixo rendimento de extração e baixa (ou nenhuma) seletividade. Ou seja, os métodos de extração conhecidos até agora extraem várias espécies de canabinoides da fonte vegetal, resultando, com frequência, em uma mistura de várias concentrações e razões de CBD e THC, impedindo a formulação e uso subsequentes de CBD em composições farmacêuticas.

[0010] Assim, existe uma necessidade de um processo de extração altamente seletivo para obter cargas elevadas de canabinoides específicos, como CBD, a partir de uma mistura de uma fonte vegetal contendo canabinoides.

DESCRIÇÃO GERAL

[0011] Alta seletividade para canabinoides específicos, como CBD, é alcançada, na presente descrição, pelo uso de um processo de extração em um reator único, utilizando um meio de extração adaptado. Como aqui detalhado adicionalmente, o processo desta descrição fornece um produto que é altamente carregado com um canabinoide desejado (por exemplo, CBD) com níveis mais baixos de outros canabinoides, em particular THC. Adicionalmente, a presente descrição fornece formulações de meio de extração que permitem a extração seletiva de canabinoides desejados, bem como várias composições farmacêuticas e formas de administração compreendendo as mesmas.

[0012] Em um de seus aspectos, a presente descrição fornece um processo para extração de canabinoides, por exemplo canabidiol (CBD), a partir de uma fonte vegetal, o processo compreendendo:

(a) obter uma primeira mistura compreendendo uma primeira quantidade da fonte vegetal contendo canabinoide (por exemplo, contendo CBD) e uma primeira quantidade de um meio de extração, o meio de extração compreendendo pelo menos um óleo, pelo menos um tensoativo hidrofílico e pelo menos um cotensoativo e, opcionalmente, compreendendo pelo menos um cossolvente;

(b) homogeneizar a primeira mistura; e,

(c) separar a mistura homogeneizada em uma pasta fluida de biomassa e um meio carregado com canabinoide (por exemplo, CBD).

[0013] O processo da invenção utilizou microemulsões como meio de extração para os canabinoides, e pode ser adaptado para extração seletiva de um desejado canabinoide a partir da fonte vegetal. O meio de extração pode ser adaptado, por exemplo, para extrair principalmente CBD, principalmente THC, ou outros canabinoides presentes na fonte vegetal, como será adicionalmente explicado abaixo. Microemulsões (MEs) são veículos bem conhecidos para liberação de fármacos devido à sua formação espontânea,

capacidade de solubilização elevada, baixa viscosidade, transparência, comportamento Newtoniano e estabilidade termodinâmica física [1]. Um tipo específico de microemulsão são os líquidos automontados de tamanho nanométrico, que foram previamente estudados, e sua capacidade para solubilizar fármacos não solúveis e nutracêuticos foi demonstrada [2-7]. Os meios de extração são sistemas de microemulsões automontados de nanogotículas, compreendendo tensoativos e óleo. O meio de extração da presente descrição, como será explicado adicionalmente aqui, compreende, pelo menos, um óleo, pelo menos um tensoativo hidrofílico e pelo menos um solvente, e pode compreender adicionalmente, outros componentes tal como cotensoativos, cossolventes e fosfolipídeos. Na presente descrição, o termo *microemulsão(s)* fará referência ao meio de extração, salvo definido de outra forma. Os termos “*microemulsão*” e “*meio de extração*” serão usados de modo permutável.

[0014] O meio de extração pode estar na forma de concentrados isentos de água que podem ser diluídos de modo completo e progressivo com fase aquosa para formar sistemas micelares intumescidos ou microemulsões óleo-em-água. As *microemulsões diluídas (meio diluído)* são de estruturas de tamanho nanométrico uniforme (mono-dispersas), exibindo uma tensão interfacial zero entre a fase oleosa e a fase aquosa, e se comportando como fluidos Newtonianos. O meio é automontado quando da mistura dos tensoativos e o óleo para formar micelas reversas livres de água. Quando da diluição com água ou soluções aquosas, micelas intumescidas em água ou nanogotículas água-em-óleo são formadas, sendo capazes de inverter em mesofases bicontínuas na presença de uma fase aquosa, por exemplo, água. Quando de diluição adicional, elas sofrem inversão (tipo guarda-chuva) em gotículas óleo-em-água.

[0015] Sem desejar ser limitado por teoria, estes sistemas são constituídos por aglomerados solvatados em óleo ou domínios curtos de

tensoativos, porém, eles diferem das micelas reversas clássicas. Quando misturados com pequenas quantidades de meios aquosos, tensoativos hidratados e solvatados são formados e, após diluição adicional com fase aquosa, eles são facilmente transformados em nanogotículas de óleo-em- água (óleo/água), capturando, em seu núcleo, as moléculas de canabinoides extraídas. A transformação em microemulsões óleo/água é espontânea, isto é, sem a necessidade de empregar cisalhamento, forças mecânicas ou condições de aquecimento excessivo. O CBD e/ou outros canabinoides extraídos estão aprisionados no núcleo das micelas reversas e permanecem na interface entre a fase oleosa e a fase aquosa após diluição na região bicontinua; a seguir, as moléculas de canabinoides estão localizadas no núcleo das gotículas uma vez a microemulsão óleo/água formada. As interações (complexação física) entre o CBD e os tensoativos (assim como os cotensoativos, quando usados) permitem a manutenção do canabinoide extraído dentro do núcleo do óleo ao longo de todas as transformações estruturais das micelas reversas em uma região bicontinua e finalmente para a microemulsão óleo/água, estabilizando, assim, a formulação e evitando a liberação indesejada dos canabinoides a partir do núcleo de óleo antes de sua administração (isto é, durante o armazenamento).

[0016] Esses meios de extração são termodinamicamente estáveis, com gotículas de tamanho nanométrico, que podem ser armazenadas com segurança por períodos prolongados de tempo, sem formação de creme, agregação, coalescência ou separação de fases. O meio carregado com canabinoide, preparado pelo processo desta descrição, é também caracterizado por um tamanho de gotículas substancialmente uniforme e estável, tipicamente na escala nanométrica e tendo uma distribuição de tamanho estreita. A estabilidade do tamanho das gotículas é importante, uma vez que mudanças no tamanho das gotículas podem prejudicar a liberação das moléculas extraídas aprisionadas (solubilizadas) dentro das gotículas, uma

vez que a microemulsão é administrada. Além disso, os meios carregados, quando não estão na forma diluída, são desprovidos de água e, como tal, não suportam (ou minimizam) o crescimento microbiano. Além disso, devido à sua alta estabilidade e tamanho reduzido de gotícula, esses sistemas podem ser esterilizados sem o risco de autocontaminação de várias maneiras, como esterilização por calor, filtração através de um filtro de 0,22µm, UV e outros métodos conhecidos na técnica, e sem danificar a estrutura benéfica do meio.

[0017] Na presente descrição, os sistemas são projetados (isto é, por seleção da composição dos tensoativos, óleo e cotensoativos) para extrair canabinoide desejado específico, tal como CBD, CBDA, THC e outros) a partir de uma fonte vegetal, de modo que o meio carregado com canabinoide é substancialmente isento de água (isto é, contendo até 10 % em peso de água), e pode ser facilmente diluído ou formulado adicionalmente “sob demanda” e como por aplicação ou via de administração com qualquer tipo de solução aquosa (tampão, água para injeção, solução salina, misturas isotônicas e outros).

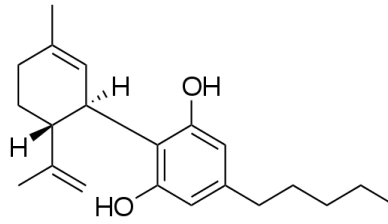
[0018] *Canabinoides* são um grupo de compostos psicoativos e não psicoativos que tem uma atividade sobre receptores de canabinoides em células para reprimir a liberação de neurotransmissores no cérebro. O termo se destina a englobar canabinoides que são obtidos de fontes naturais. O canabinoide pode ser selecionado dentre um ou mais de ácido canabigerólico (CBGA), monometiléter de ácido canabigerólico (CBGAM), canabigerol (CBG), monometiléter de canabigerol (CBGM), ácido canabigerovarínico (CBGVA), canabigerovarina (CBGV), ácido canabicromênico (CBCA), canabicromeno (CBC), ácido canabicromevarínico (CBCVA), canabicromevarina (CBCV), ácido canabidiólico (CBDA), canabidiol (CDB), monometiléter de canabidiol (CBDM), canabidiol-C₄ (CBD-C₄), ácido canabidivarínico (CBDVA), canabidiorcol (CBD-C₁), ácido delta-9-tetra-hidrocanabinólico A (THCA-A), ácido delta-9-tetra-hidrocanabinólico B

(THCA-B), delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC), ácido delta-9-tetra-hidrocanabinólico-C₄ (THCA-C₄), delta-9-tetra-hidrocanabinol-C₄ (THCA-C₄), ácido delta-9-tetra-hidrocanabivarínico (THCVA), delta-9-tetra-hidrocanabivarina (THCV), ácido delta-9-tetra-hidrocanabiorcólico (THCA-C₁), delta-9-tetra-hidrocanabiorcol (THC-C₁), delta-7-cis-iso-tetra-hidrocanabivarina, ácido delta-8-tetra-hidrocanabinólico A (Δ^8 -THCA), delta-8-tetra-hidrocanabinol (Δ^8 -THC), ácido canabicitrílico (CBLA), canabicitríol (CBL), canabicitrívarina (CBLV), ácido canabielsoico A (CBEA-A), ácido B canabielsoico (CBEA-B), canabielsoina (CBE), ácido canabinólico (CBNA), canabinol (CBN), metiléter de canabinol (CBNM), canabinol-C₄ (CBN-C₄), canabivarina (CBV), canabinol-C₂ (CBN-C₂), canabiorcol (CBN-C₁), canabinodiol (CBND), canabinodivarina (CBVD), canabitríol (CBT), 10-etoxi-9-hidroxi-delta-6a-tetra-hidrocanabinol, 8,9-di-hidroxi-delta-6a-tetra-hidrocanabinol, canabitríolvarina (CBTV), etoxi-canabitríolvarina (CBTVE), dehidrocanabifurano (DCBF), canabifurano (CBF), canabicromanona (CBCN), canabicitran (CBT), 10-oxo-delta-6a-tetra-hidrocanabinol (OTHC), delta-9-cis-tetra-hidrocanabinol (cis-THC), 3,4,5,6-tetra-hidro-7-hidroxi- α - α -2-trimetil-9-n-propil-2,6-metano-2H-1-benzoxocin-5-metanol (OH-iso-HHCV), canabiripsol (CBR), tri-hidroxi-delta-9-tetra-hidroxicanabinol (triOH-THC), e qualquer outro canabinoide.

[0019] Em alguma modalidade, o desejado canabinoide é CBD ou CBDA.

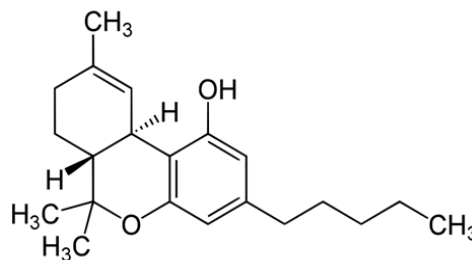
[0020] Em algumas modalidades, CBD é extraído seletivamente a partir de uma fonte vegetal que inclui uma mistura de vários canabinoides.

[0021] *Canabidiol* (CBD) refere-se aqui a uma classe de canabinoides não psicoativos com pouca afinidade para os receptores CB1 e CB2, tendo uma fórmula C₂₁H₃₀O₂ e uma estrutura geral de Fórmula I.



Fórmula I

[0022] *Tetra-hidrocanabinol* (THC) refere-se aqui a uma classe de canabinoides psicoativos caracterizado por alta afinidade para receptores CB1 e CB2, tendo uma fórmula molecular $C_{21}H_{30}O_2$ e uma estrutura geral de Fórmula II:



Fórmula II

[0023] No contexto da presente descrição, os termos CBD e THC se destinam a englobar também isômeros, derivados, ou precursores destas moléculas, tal como (-)-trans- Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (Δ^9 -THC), Δ^8 -THC, e Δ^9 -CBD, e a CBD e THC derivados de seus respectivos ácidos 2-carboxílicos (2-COOH), CBDA e THCA, respectivamente.

[0024] Como notado acima, o processo da presente descrição permite extração seletiva e quantitativa de canabinoides, tal como CBD a partir de uma fonte vegetal que, em algumas modalidades, compreende principalmente CBD e THC. O termo *seletivamente* ou *extração seletiva* significa denotar que o processo permite obter um produto de extração que é altamente enriquecido no desejado canabinoide, com pequena ou sem presença de um canabinoide indesejado.

[0025] Em algumas modalidades, o processo e meio de extração são adaptados para seletivamente extrair CBD, de modo que o meio carregado com CBD não contém mais do que 3 % em peso de THC. Em outras modalidades, o processo e meio de extração são adaptados para seletivamente

extrair CBD, de modo que o meio carregado com CBD não contém mais do que 1 % em peso de THC. Ou seja, produtos do processo desta descrição são, para algumas modalidades, biomassa gasta que é enriquecida com THC (isto é, como um resultado da extração) e o meio carregado com CBD que compreende no máximo 3 % em peso, no máximo 2,5 % em peso, no máximo 2 % em peso, no máximo 1,5 % em peso, no máximo 1 % em peso THC, no máximo 0,8 % em peso THC, no máximo 0,6 % em peso THC, no máximo 0,5 % em peso THC, ou mesmo no máximo 0,1 % em peso THC. Deve ser notado que a % em peso THC refere-se à porcentagem em peso THC fora do canabinoide extraído (não do teor de THC na fonte vegetal).

[0026] De acordo com outras modalidades, a seletividade do meio permite obter um meio carregado com CBD em que a razão entre CBD e THC está entre cerca de 10:1 e cerca de 40:1.

[0027] Em algumas modalidades, o meio carregado com canabinoide compreende entre cerca de 0,1 e 12 % em peso de CBD. Em outras modalidades, o meio carregado com canabinoide pode compreender entre cerca de 0,1 e 11 % em peso de CBD, entre cerca de 0,1 e 10 % em peso de CBD, entre 0,1 e 9 % em peso CBD, ou entre cerca de 0,1 e 8 % em peso de CBD. Em algumas outras modalidades, o meio carregado com canabinoide pode compreender entre cerca de 0,5 e 12 % em peso de CBD, entre cerca de 1 e 12 % em peso de CBD, entre 1,5 e 12 % em peso de CBD, ou entre cerca de 2 e 12 % em peso de CBD. Em modalidades adicionais, o meio carregado com canabinoide pode compreender entre cerca de 0,5 e 11 % em peso de CBD, entre cerca de 1 e 10 % em peso de CBD, entre 1,5 e 9 % em peso CBD, ou entre cerca de 2 e 8 % em peso de CBD.

[0028] Quando fazendo referência à *fonte vegetal*, deve ser entendido que a matéria prima da qual o desejado canabinoide é extraído é uma planta do gênero *Cannabis*. Em algumas modalidades, a fonte vegetal é selecionada dentre *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis*, e qualquer

mistura das mesmas. A fonte vegetal pode ser qualquer cepa naturalmente ocorrendo, qualquer variante hortícola, cepa cultivada ou engenheirada categorizada no gênero *Cannabis*.

[0029] O processo desta descrição pode ser realizado utilizando qualquer parte da fonte vegetal que pode conter o desejado canabinoide; isto é, em algumas modalidades, a fonte vegetal é selecionada dentre flores, inflorescências, brotos, fruta, pericarpo, sementes, folhas, caules, talos, raízes de *Cannabis*, e qualquer mistura dos mesmos.

[0030] A fonte vegetal pode ser fornecida em qualquer forma desejada, por exemplo, como um pó, grânulos, pelotas, tabletes, flocos, pedaços picados, ou uma parte da planta (por exemplo, folhas intactas, sementes, inflorescência intacta, *etc.*). A fonte vegetal pode ser fornecida fresca, semi-dessecada ou dessecada, congelada, secada por congelamento, *etc.*

[0031] Como notado acima, o meio de extração usado para extração no processo desta descrição compreende pelo menos um óleo, pelo menos um tensoativo hidrofílico, e pelo menos um cotensoativo, opcionalmente compreendendo pelo menos um solvente e/ou cossolvente.

[0032] No contexto da presente descrição, o termo *óleo* refere-se a óleo natural ou sintético em que o desejado canabinoide é solubilizado. Os óleos usados nos meios de extração desta descrição podem ser aprovados para administração a um indivíduo. Em algumas modalidades, o óleo pode ser selecionado dentre os incluindo óleos de essências tal como R-limoneno, D-limoneno, terpenos ou menos de terpeno), óleo mineral, óleos parafínicos, fosfolipídeos, lipídeos polares (esqualenos, espingomelinas), ceras, óleos vegetais, triglicerídeos, glicerídeos, ácidos graxos e ésteres de ácidos graxos, hidrocarbonetos líquidos e outros, e qualquer mistura dos mesmos.

[0033] De acordo com algumas modalidades, o óleo pode ser selecionado dentre cadeia média triglicerídeos (MCT), azeite, óleo de soja,

óleo de canola, óleo de algodão, palmoleína, óleo de girassol, óleo de milho, miristato de isopropila, lactato de oleíla, caprilcaprato de coco, laurato de hexila, oleil amina, ácido oleico, álcool oleílico, ácido linoleico, álcool linoleílico, oleato de etila, hexano, heptanos, nonano, decano, dodecano, D-limoneno, triacetina, óleo neem, óleo de lavanda, óleo de hortelã, óleo de aniz, mentol, capsaicina, óleo de semente de uva, óleo de romã, óleo de abacate, óleo de sésamo, óleo de peixe, óleos omega e ácidos graxos omega, e óleos de essências similares e misturas dos mesmos.

[0034] De acordo com outras modalidades, o óleo é selecionado dentre pelo menos um triglicerídeo de cadeia média (MCT), óleo de mamona, R-(+)-Limoneno, glicerol, ácido oleico, triacetina, miristato de isopropila, laurato de etila, azeite, álcool benzílico, acetato de laurila, lactato de laurila, lactato de oleíla, álcool cetílico, etil laurato de hexila, oleato de etil hexila e outros.

[0035] O óleo pode estar presente no meio de extração, de acordo com algumas modalidades, em uma quantidade de entre cerca de 0,5 e 20 % em peso.

[0036] O meio de extração compreende pelo menos um tensoativo hidrofílico. O termo *tensoativo hidrofílico* refere-se a tensoativos iônicos ou não iônicos tendo uma natureza hidrofílica, isto é, um tensoativo tendo uma afinidade para água. Exemplos de tensoativos são sorbitano monolaurato de polioxietileno, sorbitano monopalmitato de polioxietileno, sorbitano monooleato de polioxietileno, e ésteres de polioxietileno de óleo de mamona saturado e insaturado, palmitoestearato, monoglicerol ésteres etoxilados, ácidos graxos etoxilados, ácidos graxos etoxilados de ácidos graxos de cadeia curta e média e longa e outros.

[0037] Em algumas modalidades, o pelo menos um tensoativo hidrofílico é selecionado dentre Solutol HS15 (hidroxiestearato de polietileno glicol (15)), polioxietilenos, (20EO) mono laurato de sorbitano etoxilado

(T20), (20EO) monoestearato/palmitato de sorbitano etoxilado (T60), (20EO) mono oleato/linoleato de sorbitano etoxilado (T80), (20EO) trioleato de sorbitano etoxilado (T85), óleo de mamona etoxilado (20EO a 40EO); óleo de mamona hidrogenado etoxilado (20 a 40EO), (5-40 EO) estearato/palmitato de monoglicerídeo etoxilado, polioxil óleo de mamona 35 e 40 EOs. De acordo com outras modalidades, o tensoativo hidrofílico pode ser selecionado dentre glicerol, polioxil óleo de mamona 35, polissorbato 40 (Tween 40), polissorbato 60 (Tween 60), polissorbato 80 (Tween 80), Mirj S40, Oleoil macroglicerídeos, dioleato de poligliceril-3, ácido hidroxil esteárico etoxilado (Solutol HS15), ésteres de açúcar (mono oleato de sacarose, mono estearato de sacarose), ésteres de poliglicerol (10 mono oleato de glicerol, monolaurato de 6 glicerol, ou monooleato); e sabões tal como ácidos graxos de sódio, potássio, amônio e etanol amina, saturados e insaturados, de uma cadeia curta e média, (por exemplo, laurato de sódio, oleato de sódio, linoleato de sódio, linoleato de sódio e outros), e qualquer combinação dos mesmos. O meio de extração pode compreender, para algumas modalidades, entre cerca de 30 e 85 % em peso de dito tensoativo hidrofílico.

[0038] O termo *cotensoativo* deve ser entendido para englobar qualquer *agente*, diferente de tensoativo hidrofílico, que é capaz (juntamente com o tensoativo hidrofílico) de diminuir a tensão interfacial entre a fase oleosa e uma fase aquosa para quase zero (ou zero) permitindo a formação de uma mistura homogênea, bem como integração geométrica e física do canabinoide extraído na interface ou no núcleo oleoso das nanoestruturas, uma vez que o meio é misturado com um líquido aquoso. De acordo com algumas modalidades, o cotensoativo é selecionado a partir de polióis, diglicerídeos, polioxietilenos e outros.

[0039] O cotensoativo pode ser pelo menos um *poliol*, isto é, um álcool contendo pelo menos 2 grupos hidroxila, por exemplo etileno glicol, glicerol, polietileno glicol, polipropileno glicol, sorbitol, manitol, lactitol,

xilitol e outros.

[0040] Em algumas modalidades, o cotensoativo pode ser selecionado dentre glicerol, polipropileno glicol, polietileno glicol, sorbitol, xilitol, PEG 200, PEG 400 e PEG 600. Em algumas modalidades, o cotensoativo está presente no meio de extração em uma quantidade de entre cerca de 1 e 50 % em peso.

[0041] Em algumas modalidades, o meio de extração pode compreender adicionalmente pelo menos um solvente. O termo *solvente* refere-se a um composto orgânico, diferente do óleo, que é miscível no óleo e junto com o mesmo forma uma fase oleosa homogênea, que dissolve e estabiliza o CBD. O solvente pode ser, de acordo com algumas modalidades, selecionado dentre hidrocarbonetos líquidos, álcoois, e outros. De acordo com algumas modalidades, o solvente pode ser selecionado dentre etanol, propanol, isopropanol, ácido acético, ácido láctico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido succínico e outros. Em algumas modalidades, o solvente pode estar presente no meio de extração em uma quantidade de entre cerca de 0,1 e 25 % em peso.

[0042] O *cossolvente* pode ser um polioliol, tal como propileno glicol, glicerol, xilitol ou álcoois de cadeia curta tal como etanol, propanol, isopropanol e outros.

[0043] Em algumas modalidades, o meio de extração compreende adicionalmente pelo menos um fosfolipídeo. *Fosfolipídeos* tal como lecitinas de soja, lecitinas de colza, lecitinas de milho ou girassol, lecitina de ovos, hidroxilado fosfolipídeos, liso fosfolipídeos, fosfolipídeos fosfatados, fosfolipídeos hidrogenados, Epicorn 200, Phosal 50 PG, dioleil fosfatidilcolina (DOPC), oleil palmitoil fosfatidilcolina (POPC), e as serinas, etanol aminas, glicerol correspondentes e outros podem ser usados. De acordo com tais modalidades, o meio de extração pode compreender entre cerca de 1 e 10 % em peso de fosfolipídeos.

[0044] Como um versado na arte pode apreciar, a razão entre os componentes do meio pode ser adaptada para conferir algumas características desejadas para o meio de extração do canabinoide tal como (por exemplo, CBD) carga, tamanho da gotícula, viscosidade, carga elétrica, *etc.*).

[0045] Em algumas modalidades, o meio de extração compreende (i) pelo menos um óleo selecionado dentre triglicerídeos de cadeia média (MCT), R-(+)-limoneno, triacetina, e ácido oleico, (ii) pelo menos um tensoativo hidrofílico selecionado dentre polissorbato 80 (Tween 80), polioxil óleo de mamona 35 (cremophor óleo de mamona), palmitoestearato (labrasol), mono-/di-laurato de sacarose, e glicerol, e (iii) polipropileno glicol (PG) como cotensoativo, e opcionalmente pelo menos um fosfolípido e/ou pelo menos um solvente selecionado dentre etanol e álcool isopropílico.

[0046] Em outras modalidades, o meio de extração é selecionado dentre as seguintes formulações de meios de extração:

- triglicerídeo de cadeia média (MCT), polissorbato 80 (Tween 80), polioxil óleo de mamona 35 (cremophor óleo de mamona), polipropileno glicol (PG), e pelo menos um fosfolípido; ou

- R-(+)-limoneno, polissorbato 80 (Tween 80), polipropileno glicol (PG) e, pelo menos, um solvente selecionado dentre etanol e álcool isopropílico; ou

- triacetina, polioxil óleo de mamona 35 (cremophor óleo de mamona), palmitoestearato (labrasol), polipropileno glicol (PG), pelo menos um fosfolípido, e pelo menos um solvente selecionado dentre etanol e álcool isopropílico; ou

- triglicerídeo de cadeia média (MCT), mono-/di-laurato de sacarose, polipropileno glicol (PG), pelo menos um fosfolípido, e pelo menos um solvente selecionado dentre etanol e álcool isopropílico; ou

- triglicerídeo de cadeia média (MCT), ácido oleico, polissorbato 80 (Tween 80), polioxil óleo de mamona 35 (cremophor óleo de

mamona), glicerol, polipropileno glicol (PG), pelo menos um fosfolípido, e pelo menos um solvente selecionado dentre etanol e álcool isopropílico.

[0047] A fonte vegetal da presente descrição é extraída utilizando o meio de extração. O termo *extração* ou qualquer variação de linguagem da mesma, é destinada a denotar a transferência de canabinoides desejados a partir da fonte vegetal para uma fase oleosa solubilizante do meio de extração. O processo da presente descrição compreende obter uma primeira mistura da fonte vegetal e o meio de extração, por exemplo por mistura. *Mistura* pode ser realizada por qualquer método conhecido apropriado que não envolve mistura por cisalhamento, por exemplo, mistura manual, agitação magnética, mistura por pedais, e similares.

[0048] Em algumas modalidades, a razão em peso (peso/peso) da primeira quantidade de fonte vegetal para a primeira quantidade de meio de extração é entre 1:5 e 1:100. Em outras modalidades, a razão em peso (peso/peso) da primeira quantidade de fonte vegetal para a primeira quantidade de meio de extração pode estar entre 1:7 e 1:90, 1:10 e 1:80, 1:12 e 1:70, ou mesmo entre 1:15 e 1:60.

[0049] No próximo estágio, a primeira mistura é homogeneizada. *Homogeneização*, ou qualquer variação de linguagem da mesma, refere-se ao processo de aplicar forças de cisalhamento sobre as misturas para romper tanto a fonte vegetal (isto é, reduzir o tamanho da fonte vegetal) e o meio de extração e misturar os mesmos para formar um contato íntimo que permite a extração do canabinoide desejado a partir da fonte vegetal. Homogeneização pode ser realizada por qualquer meio apropriado, incluindo, mas não limitado a homogeneizadores e agitação mecânica em alta velocidade. Deve ser notado que os meios usados no processo desta descrição têm uma estrutura de tamanho nanométrico e, assim, o processo de homogeneização tem pouco impacto com relação ao tamanho das micelas e/ou estrutura do meio de extração.

[0050] Em algumas modalidades, a homogeneização (isto é, etapa (b)) pode ser realizada durante um período de tempo de entre cerca de 1 minuto e cerca de 120 minutos. Em outras modalidades, a homogeneização é realizada durante um período de entre cerca de 1 minuto a 60 minutos, entre cerca de 1 minuto e 45 minutos, entre cerca de 1 minuto e 30 minutos, ou mesmo entre cerca de 1 minuto e 20 minutos. Em algumas outras modalidades, a homogeneização pode ser realizada entre cerca de 5 minutos e cerca de 120 minutos, entre cerca de 10 minutos e cerca de 120 minutos, entre cerca de 15 minutos e cerca de 120 minutos, ou mesmo entre cerca de 20 minutos e cerca de 120 minutos.

[0051] De acordo com algumas modalidades, a homogeneização pode ser realizada a uma pressão de entre cerca de 34,4 e 413 bar.

[0052] Em algumas modalidades, a homogeneização pode ser realizada a uma temperatura de entre cerca de 5 e cerca de 70°C. Em outras modalidades, a homogeneização pode ser realizada a uma temperatura de entre cerca de 10 e cerca de 70°C, entre cerca de 15 e cerca de 70°C, entre cerca de 20 e cerca de 70°C, entre cerca de 25 e cerca de 70°C ou entre cerca de 30 e cerca de 70°C. Em algumas outras modalidades, a homogeneização pode ser realizada a uma temperatura de entre cerca de 10 e cerca de 65°C, entre cerca de 10 e cerca de 60°C, entre cerca de 10 e cerca de 55°C, entre cerca de 10 e cerca de 50°C, entre cerca de 10 e cerca de 45°C, ou mesmo entre cerca de 10 e cerca de 40°C. Em modalidades adicionais, a homogeneização pode ser realizada a uma temperatura de entre cerca de 5 e cerca de 60°C, entre cerca de 20 e cerca de 50°C, ou entre cerca de 25 e cerca de 45°C.

[0053] Homogeneização pode ser realizada usando qualquer tipo apropriado de homogeneizador, por exemplo um homogeneizador Silverstone, um homogeneizador de ultratorque, moinho coloidal, sonicação, moinho de esferas, microfluidizador e outros métodos de homogeneização,

emulsificação ou dispersão que empregam alto cisalhamento e forças mecânicas ou pressão elevadas.

[0054] Uma vez que a mistura foi homogeneizada, a mistura é separada em uma pasta fluida de biomassa que inclui a fonte vegetal gasta, e um meio carregado com canabinoide (por exemplo, um meio carregado com CBD). A separação pode ser realizada por qualquer método apropriado, por exemplo por filtragem através de um filtro ou por centrifugação, decantação ou aspiração da fase de extrato. Em algumas modalidades, a separação da mistura é realizada por centrifugação, o que pode ou não ser seguido por filtração.

[0055] Deve ser notado que, com frequência, pelo menos uma porção do canabinoide pode ser encontrada na planta em sua forma carboxilada. Por exemplo, a maior parte de CBD é encontrada na planta como CBDA. Assim, é com frequência desejado transformar a forma carboxilada na forma não carboxilada; por exemplo, transformar CBDA em CBD, que é conhecido como tendo atividade farmacológica. No processo agora descrito aqui, tal transformação pode ser conferida por aquecimento da fonte vegetal antes da extração, assim descarboxilando o canabinoide (por exemplo, CBDA em CBD). Assim, em algumas modalidades, o processo pode compreender adicionalmente, antes da etapa (a), aquecimento da fonte vegetal.

[0056] Em alguns outros casos, o aquecimento pode ser feito em um estágio posterior, em que o aquecimento é realizado em um meio carregado com CBDA (isto é, após a extração).

[0057] De acordo com algumas modalidades, a fonte vegetal pode ser aquecida a uma temperatura de entre cerca de 90 e cerca de 180°C. Em outras modalidades, a fonte vegetal pode ser aquecida a uma temperatura de entre cerca de 90 e cerca de 175°C, entre cerca de 90 e cerca de 170°C, entre cerca de 90 e cerca de 165°C, ou entre cerca de 90 e cerca de 160°C. Em algumas outras modalidades, a fonte vegetal pode ser aquecida a uma temperatura de

entre cerca de 125 e cerca de 180°C, entre cerca de 130 e cerca de 180°C, entre cerca de 135 e cerca de 180°C, ou entre cerca de 140 e cerca de 180°C. Em outras modalidades, a fonte vegetal pode ser aquecida a uma temperatura de entre cerca de 125 e cerca de 170°C, entre cerca de 130 e cerca de 165°C, ou mesmo entre cerca de 135 e cerca de 160°C.

[0058] Aquecimento em menores temperaturas é também contemplado, principalmente evitar o risco de queimar a fonte vegetal. No entanto, em casos onde temperaturas menores são usadas, períodos de aquecimento mais longos devem ser aplicados. Além disso, o aquecimento pode ser realizado em dois estágios; um primeiro estágio para secar a água da planta (50-70°C durante até 120min) e um segundo estágio a 70-160°C para descarboxilação.

[0059] Em algumas modalidades, aquecimento pode ser realizado sob uma atmosfera de nitrogênio (preferivelmente isenta de oxigênio).

[0060] Em algumas modalidades, a fonte vegetal pode ser aquecida durante um período de tempo de entre cerca de 5 e 240 minutos. Em outras modalidades, a fonte vegetal pode ser aquecida durante um período de tempo de entre cerca de 10 e 100 minutos, entre cerca de 15 e 80 minutos, ou entre 20 e 60 minutos.

[0061] A extração de canabinoides adicional, a partir da pasta fluida de biomassa, pode ser realizada por emprego de ciclos de extração adicionais assim maximizando o rendimento obtido de uma dada quantidade de fonte vegetal. Ou seja, vários ciclos consecutivos de extração podem ser realizados na mesma amostra de planta usando bateladas frescas de meio de extração a fim de maximizar a extração do desejado canabinoide a partir da fonte vegetal. Assim, em algumas modalidades, o processo pode compreender adicionalmente:

(d) misturar a pasta fluida de biomassa com uma segunda quantidade de meio de extração para obter uma segunda mistura;

(e) homogeneizar a segunda mistura; e

(f) separar a segunda mistura na pasta fluida de biomassa e meio altamente carregado com canabinoide.

[0062] Em algumas modalidades, a sequência de etapas (d)-(f) é repetida entre 1 e 7 vezes.

[0063] A fim de obter uma maior carga de extração no meio, o processo pode ser realizado em vários ciclos de extração usando um meio carregado com canabinoide para extrair quantidades adicionais do mesmo canabinoide a partir de uma nova amostra da fonte vegetal (que não foi previamente extraída). Assim, em algumas modalidades, o processo pode compreender adicionalmente:

(d') misturar o meio carregado com canabinoide com uma segunda quantidade da fonte vegetal para obter uma segunda mistura;

(e') homogeneizar a segunda mistura; e

(f') separar a segunda mistura na pasta fluida de biomassa e meio altamente carregado com canabinoide.

[0064] Em algumas modalidades, a sequência de etapas (d')-(f') é repetida entre 1 e 7 vezes.

[0065] Os parâmetros de mistura, homogeneização e separação de etapas (d)-(f) ou (d')-(f') podem ser iguais ou diferentes dos descritos aqui acima em conexão com as etapas (a)-(c).

[0066] Em ambas as sequências de processo descritas aqui, é contemplado, por algumas modalidades, que o meio de extração fresco e o meio carregado com canabinoide são usados em diferentes ciclos do processo. Ou seja, alguns dos ciclos podem ser realizados com meio de extração fresco, enquanto outros ciclos na mesma sequência de processo podem ser realizados com meio carregado com canabinoide.

[0067] A biomassa gasta pode ser processada adicionalmente por qualquer método desejável para extrair componentes adicionais, tal como

THC, óleos de essências, terpenos e outros componentes ativos da fonte vegetal, *etc.*

[0068] As quotas de meio carregado com canabinoide de diferentes bateladas de extração podem ser misturadas juntas para obter uma concentração desejada do canabinoide em um produto final. Tal mistura pode ser realizada por qualquer método de mistura apropriado. Meio carregado com canabinoide pode ser usado como tal ou pode ser formulado adicionalmente por adição de outros componentes (antioxidantes, conservantes) para serem carregados em cápsulas de líquido-gel, cremes, géis, emplastos, *etc.*, ou diluídos como ainda detalhado abaixo.

[0069] Em outro aspecto desta descrição, é fornecido um meio de extração para extração seletiva de um canabinoide desejado (por exemplo, canabidiol (CBD)) a partir de uma fonte vegetal contendo canabinoide, compreendendo pelo menos um óleo, pelo menos um tensoativo hidrofílico, e pelo menos um solvente, o meio de extração opcionalmente adicionalmente compreendendo pelo menos um fosfolipídeo e/ou pelo menos um cossolvente.

[0070] Em um aspecto adicional, esta descrição fornece um meio carregado com canabinoide (por exemplo, CBD) obtido pelo processo descrito aqui.

[0071] Em ainda outro aspecto, esta descrição fornece um meio carregado com CBD compreendendo pelo menos 0,1 % em peso CBD, pelo menos um óleo, pelo menos um tensoativo hidrofílico, e pelo menos um cotensoativo, o meio opcionalmente adicionalmente compreendendo pelo menos um solvente, pelo menos um cossolvente, e/ou pelo menos um fosfolipídeo.

[0072] Em algumas modalidades, o meio carregado com CBD compreende entre cerca de 1 e 12 % em peso CBD. Em outras modalidades, o meio carregado com CBD compreende no máximo 1 % em peso de THC.

[0073] O óleo, tensoativo hidrofílico, solvente e fosfolipídeo são

selecionados dentre os descritos aqui acima.

[0074] Em modalidades adicionais, cada um dos meios de extração descritos aqui pode compreender adicionalmente pelo menos um aditivo, selecionado dentre antioxidantes (por exemplo, tocoferóis), sequestrantes de oxigênio, conservantes antimicrobianos, agentes de perfuração de membranas (peptídeos), agentes de perfuração de transmembranas (por exemplo, transcutool, isosorbida, ácido oleico, propileno glicol, maltodextrinas, ciclodextrinas, *etc.*), agentes aromatizantes e/ou agentes aromáticos.

[0075] Os meios carregados com canabinoide podem ser usados como tal, *isto é*, sem adição de outros componentes, como composições farmacêuticas. Alternativamente, os meios carregados com canabinoide desta descrição podem ser formulados em várias formulações, por sua diluição com vários líquidos aquosos ou por incorporação dos mesmos em vários outros carreadores. O concentrado, assim como a forma diluída desta descrição, aumenta muito a estabilidade da formulação durante o tempo, reduz o risco de contaminação, amplia o escopo de sua aplicação para uma grande variedade de concentrações (várias doses) e formas diluídas, enquanto permitindo aos profissionais médicos tomar decisões de como, quando e qual concentração (diluição) preparar antes do uso.

[0076] O termo *concentrado* designa um sistema estruturado de lipídeos/tensoativos à base de óleo, substancialmente isento de água, no qual as caudas de tensoativo são solubilizadas pelo CBD e o óleo facilita a diluição completa por uma fase aquosa diluente (são *diluíveis*) à vontade para formar meio carregado com canabinoide diluído para administração. Em outras palavras, os concentrados são projetados para diluição rápida e completa em um diluente adequado, tipicamente água e soluções aquosas (como açúcar, soluções edulcorantes e misturas de água-álcool), formando as microemulsões diluídas, como será agora descrito. Por diluição com um diluente apropriado, o concentrado da invenção forma espontaneamente microemulsões, que são,

em primeiro lugar, mesofases de “domínios solvatados (ou aglomerados) de tensoativo” que, após uma diluição menor (cerca de 10-30% em peso), formam nanogotículas de água em óleo; e após diluição adicional transformam em mesofases bicontínuas e em nanogotículas óleo-em-água, em que o diluente forma a fase contínua, enquanto a fase oleosa está na forma de gotículas discretas de tamanho nanométrico (isto é, microemulsões diluídas). Como notado acima, os meios carregados com canabinoides diluídos são formados a partir do concentrado espontaneamente, ou seja, sem a necessidade de aplicar quaisquer processos de cisalhamento, cavitação ou homogeneização.

[0077] Além de conferir flexibilidade à formulação e melhor controle da dose de administração do perfil de canabinoides, os concentrados produzidos pelo processo aqui descrito são substancialmente livres, isto é, desprovidos de água. Uma vez que a água esteja ausente do meio de extração, os concentrados perdem o meio ambiente que sustenta o crescimento de micro-organismos (por exemplo, fungos ou bactérias), permitindo maior armazenamento sem (ou com risco mínimo) de contaminação. Sem desejar estar limitado pela teoria, uma das razões pelas quais quase nenhuma contaminação bacteriana é observada para tais concentrados pode ser a ausência de água não ligada, limitando, assim, o crescimento microbiano e estendendo substancialmente a vida útil do meio carregado com canabinoide.

[0078] Em algumas modalidades, o meio carregado com canabinoide (isto é, concentrados) é completamente desprovido de água.

[0079] A razão entre o concentrado e o diluente depende da concentração desejada final de canabinoides no meio de extração. De acordo com algumas modalidades, o meio carregado com canabinoide diluído compreende entre cerca de 60 e cerca de 98 % em peso do diluente.

[0080] Em outro aspecto, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica ou nutracêutica compreendendo o meio carregado

com canabinoide como aqui descrito.

[0081] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica pode compreender pelo menos um carreador farmacêuticamente aceitável. Os “*carreadores farmacêuticamente aceitáveis*” descritos aqui, por exemplo, veículos, adjuvantes, excipientes ou diluentes, são bem conhecidos dos versados na arte e são prontamente disponíveis para o público. É preferido que o carreador farmacêuticamente aceitável seja um que é quimicamente inerte para os compostos ativos e um que não tem efeitos laterais prejudiciais ou toxicidade sob as condições de uso.

[0082] A escolha do carreador será determinada em parte pelo agente ativo (isto é, perfil de canabinoides), assim como para o método particular usado para administrar a composição. Conseqüentemente, se nota uma ampla variedade de formulações apropriadas da composição farmacêutica da presente invenção.

[0083] Como descrito acima, quando diluído com um líquido aquoso, nano-micelas óleo-em-água (O/W) espontâneas são formadas, em que o diluente forma a fase contínua, enquanto a fase oleosa está na forma de gotículas discretas de tamanho nanométrico. Em algumas modalidades, as gotículas de óleo do meio diluído podem ter um diâmetro de gotícula médio de no máximo 100 nanômetros (preferivelmente <50 nm).

[0084] Em algumas outras modalidades, o tamanho das gotículas está entre cerca de 10 e 50 nm (nanômetros). O *tamanho das gotículas* refere-se à média aritmética de diâmetros medidos das gotículas, em que os diâmetros estão na faixa de $\pm 15\%$ do valor médio.

[0085] Além disso, meios diluídos da presente descrição são caracterizados por uma distribuição de tamanho nano-disperso das gotículas de óleo. Ou seja, a distribuição de tamanho das gotículas de óleo é estreita, sem divergência significativa do valor de tamanho médio. Em algumas modalidades, o índice de polidispersidade (PDI) da distribuição de gotículas

de óleo está entre cerca de 0,03 e 0,1.

[0086] O diluente aquoso pode ser selecionado dentre água, água aromatizada, água para injeção, solução salina, solução de dextrose, ou um tampão tendo um pH entre 3 e 9. Agentes aromatizantes e/ou aromáticos podem ser adicionados durante ou após diluição.

[0087] A composição farmacêutica pode compreender uma variedade de componentes adicionais, dependendo da via de administração e/ou propriedades desejadas da formulação, tais como diluentes aquosos e não aquosos, soluções injetáveis estéreis isotônicas, antioxidantes, tampões, bacteriostáticos, agentes de suspensão, solubilizantes, agentes espessantes, agentes gelificantes, emolientes, hidratantes, estabilizadores, conservantes, tampões, agentes corantes, uma fragrância, absorvedores, filtros, eletrólitos, proteínas, agentes quelantes e outros.

[0088] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica está numa forma selecionada de um gel, uma loção, óleo, sabão, um spray, uma emulsão, um creme, um unguento, cápsulas, cápsulas de gelatina mole, goma de mascar, um emplastro tópico, filme bucal ou sublingual, gotas oftálmicas ou uma solução.

[0089] Em outras modalidades, a composição pode ser adaptada para liberação do canabinoide em várias vias de administração, incluindo tópica, oral, retal, vaginal, bucal, nasal, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, intranasal, por inalação, ocularmente ou parenteralmente (intravenosa (*iv*), intramuscular (*im*) e subcutânea (*sc*)) no sistema circulatório de um indivíduo.

[0090] As formulações apropriadas para *administração oral* podem consistir em (a) soluções líquidas, tais como uma quantidade eficaz do composto, ou composição compreendendo o mesmo, dissolvidas em diluentes, tais como água, solução salina, água aromatizada ou suco (por exemplo, suco de laranja); (b) cápsulas, saquinhos, comprimidos, pastilhas e

pastilhas para tosse, cada contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo, como sólidos ou grânulos; c) pós; (d) suspensões em um líquido apropriado; e (e) concentrados ou sistemas diluídos (f) pulverização oral, nasal, sublingual ou bucal (g) pulverização para inalação. As formulações líquidas podem incluir diluentes, tais como água e álcoois, por exemplo, etanol, álcool benzílico e os álcoois de polietileno, com ou sem a adição de um tensoativo, agente de colocação em suspensão ou agente emulsionante farmacologicamente aceitáveis. As formas de cápsula podem ser do tipo com de gelatina dura ou mole contendo, por exemplo, tensoativos, lubrificantes e cargas inertes, tais como lactose, sacarose, fosfato de cálcio e amido de milho. As formas de comprimidos podem incluir uma ou mais dentre lactose, sacarose, manitol, amido de milho, amido de batata, ácido algínico, celulose microcristalina, acácia, gelatina, goma de guar, dióxido de silício coloidal, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, ácido esteárico e outros excipientes, colorantes, diluentes, agentes tampão, agentes desintegrantes, agentes umectantes, conservantes, agentes aromatizantes e veículos farmacologicamente compatíveis. As formas de pastilhas podem compreender o ingrediente ativo em um aroma, geralmente sacarose e acácia ou goma tragacanto, bem como pastilhas compreendendo a formulação ativa em uma base inerte, tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia, emulsões, géis, e similares, contendo, além da formulação ativa, tais carreadores como são conhecidos na técnica.

[0091] Outro aspecto da invenção fornece um meio de extração ou uma composição farmacêutica desta descrição, para uso no tratamento de uma condição selecionada dentre distúrbios associados com dor (como um analgésico), inflamatórios distúrbios e condições (como anti-inflamatório), supressão ou estímulo do apetite (como anorético ou estimulante), sintomas de vômitos e náuseas (como antiemético), distúrbios intestinais, distúrbios e condições associados com ansiedade (como ansiolítico), distúrbios e

condições associados com psicose (como antipsicótico), distúrbios e condições associados com ataques súbitos e/ou convulsões (como antiepilético ou antiespasmódico), distúrbios e condições do sono (como contra insônia), distúrbios e condições que requerem tratamento por imunossupressão, distúrbios e condições associados com níveis elevados de glicose no sangue (como antidiabético), distúrbios e condições associados com degradação do sistema nervoso (como neuroprotetor), distúrbios e condições de pele inflamatórias tal como psoríase), distúrbios e condições associados com bloqueio das artérias (como anti-isquêmico), distúrbios e condições associados com infecções bacterianas, distúrbios e condições associados com infecções fúngicas, distúrbios e condições proliferativas, distúrbios e condições associados com crescimento ósseo inibido, distúrbios pós-traumáticos e outros.

[0092] Um aspecto adicional fornece um método de tratamento de um indivíduo sofrendo de uma condição, o método compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz do meio de extração ou a composição farmacêutica desta descrição.

[0093] Em algumas modalidades, a condição pode ser selecionada dentre as descritas aqui acima.

[0094] O meio de extração produzido pelo processo aqui descrito pode ser usado como tal para induzir pelo menos um efeito, por exemplo, *efeito terapêutico*, ou pode estar associado a pelo menos um agente, por exemplo, agente terapêutico, que é capaz de induzir, melhorar, parar ou diminuir pelo menos um efeito, por meio de tratamento ou prevenção de condições indesejadas ou doenças em um indivíduo. O pelo menos um agente (substância, molécula, elemento, composto, entidade ou uma combinação dos mesmos) pode ser selecionado entre agentes terapêuticos, isto é, agentes capazes de induzir ou modular um efeito terapêutico quando administrados em uma quantidade terapeuticamente eficaz, e agentes não terapêuticos, isto

é, que por si próprios não induzem ou modulam um efeito terapêutico mas que podem dotar a composição farmacêutica com uma característica desejada selecionada.

[0095] As composições farmacêuticas da presente descrição podem ser selecionadas para tratar, prevenir ou melhorar qualquer patologia ou condição. O termo *tratamento* ou qualquer variação de linguagem do mesmo, como usado aqui, refere-se à administração de uma quantidade terapêutica da composição ou sistema descritos aqui, seja em uma forma de concentrado meio de extração ou em uma forma diluída, que é eficaz para melhorar sintomas indesejados associados com a doença, para prevenir a manifestação de tais sintomas antes de ocorrerem, para retardar a progressão da doença, retardar a deterioração dos sintomas, para melhorar o início de período de remissão, retardar o dano irreversível causado no estágio crônico progressivo da doença, para retardar o início de dito estágio progressivo, para diminuir a severidade ou para curar a doença, para melhorar a taxa de sobrevivência ou recuperação mais rápida, ou para evitar a doença de ocorrer ou uma combinação de dois ou mais dos acima.

[0096] Como conhecido, a *quantidade eficaz* para os fins aqui descritos, pode ser determinada por considerações como as conhecidas na técnica. A quantidade efetiva é tipicamente determinada em ensaios clínicos apropriadamente planejados (estudos de faixa de dose) e a pessoa versada na técnica saberá como conduzir de modo apropriado tais testes para determinar a quantidade efetiva. Como geralmente conhecido, a quantidade efetiva depende de uma variedade de fatores, incluindo o perfil de distribuição dentro do corpo, uma variedade de parâmetros farmacológicos, como meia-vida no corpo, efeitos colaterais indesejados, se houver, de fatores como idade e sexo, e similares.

[0097] O termo “*indivíduo*” refere-se a um mamífero, humano ou não humano.

[0098] As expressões “*variação da faixa/faixa entre*” um primeiro número de indicação e um segundo número de indicação e “*variação da faixa/faixa entre*” um primeiro número de indicação “a” um segundo número de indicação são usados aqui de forma intercambiável e devem incluir o primeiro e segundo números indicados e todos os numerais fracionários e integrais entre os mesmos. Deve ser notado que quando várias modalidades são descritas usando uma dada faixa, a faixa é dada como tal meramente por conveniência e brevidade e não deve ser interpretada como uma limitação inflexível no escopo da invenção. Assim, a descrição de uma faixa deve ser considerada como tendo descrito especificamente todas as possíveis sub-escalas, bem como valores numéricos individuais dentro dessa faixa.

[0099] Como usado aqui, o termo “*cerca de*” se destina a englobar desvio de $\pm 10\%$ do valor especificamente mencionado de um parâmetro, tal como temperatura, pressão, concentração, etc.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00100] A fim de melhor compreender a matéria que é descrita aqui e exemplificar como ela pode ser realizada na prática, modalidades serão agora descritas, a título de exemplo não limitativo apenas, com referência aos desenhos em anexo, em que:

Fig. 1 mostra áreas de pico de CBD contra temperatura de aquecimento para amostras de plantas aquecidas em várias temperaturas para transformar CBDA em CBD como obtido por análise HPLC.

[00101] Fig. 2 mostra razão de áreas de pico de CBD/CBDA como obtida por análise HPLC traçada contra tempo de aquecimento em várias temperaturas de aquecimento.

[00102] Fig. 3 mostra concentração de CBD no meio de extração e em meios de extração diluídos em água a 40%.

[00103] Fig. 4 mostra concentração de CBD no meio de extração AX-1 como uma função de duração de extração.

[00104] Fig. 5 mostra o rendimento de extração de CBD da planta usando meio de extração AX-1 como uma função de duração de extração.

[00105] Fig. 6 mostra a razão entre a área de pico de CBD e as áreas de pico de outros canabinoides em uma amostra de planta (CBDA, THC e CBN) para várias durações de extração.

[00106] Fig. 7 mostra concentração de CBD no meio de extração AX-1 como uma função de razão planta-para-meio.

[00107] Fig. 8 mostra o rendimento de extração de CBD de uma planta usando meio de extração AX-1 como uma função de razão planta-para -microemulsão.

[00108] Fig. 9 mostra a razão entre a área de pico de CBD e as áreas de pico de outros canabinoides em uma amostra de planta (CBDA, THC e CBN) para várias razões planta-para-meio.

[00109] Fig. 10 mostra CBD concentração no meio de extração AX-1 como uma função do número de ciclos de extração.

[00110] Fig. 11 mostra o rendimento de extração de CBD de uma planta usando meio de extração AX-1 como uma função do número de ciclos de extração.

[00111] Fig. 12 mostra as áreas de pico para CBD, CBDA, THC e CBN nas amostras de meio de extração como função do número de ciclos de extração.

[00112] Fig. 13 mostra a concentração de extração e rendimento de CBD e outros canabinoides usando etanol.

[00113] Fig. 14 mostra a concentração de extração e rendimento de CBD e outros canabinoides usando éter de petróleo.

[00114] Figs. 15A-15B mostram resultados de teste de estabilidade durante 70 dias, realizado em concentrados AX-1 e 5CS carregados com CBD, respectivamente.

[00115] Fig. 16 mostra os níveis de CBD em plasma a 0,5 e 2 horas a

partir da administração de formulações carregadas com CBD AX-1, carregadas com CBD 5CS e CBD cristalino solubilizado em azeite (referência), em amostras retiradas dos ratos.

[00116] Fig. 17 mostra os níveis de TNF- α no plasma de camundongos com inflação da pata aguda induzida, como medido em amostras de sangue tomadas após 24 horas de tratamento oral com “meios extraídos com 5CS” ou “extração” com etanol a uma dosagem de 5, 25 e 50 mg de fonte vegetal para kg peso corporal.

[00117] Fig. 18 mostra a espessura da pata de pata inflamada em camundongos tratados com “meios de extração com 5CS” comparado com extração com etanol dissolvido em azeite como medido 6 horas após tratamento.

[00118] Fig. 19 mostra a espessura da orelha medida de ratos induzidos com DHT.

[00119] Figs 20A-D são fotografias de orelhas de ratos em teste DHT: 24mg/kg BW de formulação 5CS (Fig. 20A), 48mg/kg BW de formulação 5CS (Fig. 20B), ratos induzidos com DHT não tratados (Fig. 20C), e ratos nativos (Fig. 20D).

DESCRIÇÃO DETALHADA DE MODALIDADES

Efeito de pré-aquecimento de planta

[00120] Com explicado acima, pelo menos uma porção do CBD é encontrada na planta na forma de CBDA. A descarboxilação de CBDA pode ser realizada aquecendo a planta em condições controladas para obter o CBD desejado. As plantas usadas nos exemplos seguintes eram vários híbridos de *Cannabis sativa* e *Cannabis indica*.

[00121] Para avaliar o efeito de aquecimento da fonte de planta antes do processo de extração no campo de extração, o teor de espécies canabinoides em várias cepas de plantas de Cannabis secas foi analisado antes do aquecimento por HPLC.

[00122] Amostras de plantas (uma mistura de flores, folhas e caules foi usada) foram picadas grosseiramente e aquecidas em atmosfera de ar a uma temperatura de entre 90 e 170°C durante entre 10 e 120 minutos. As amostras foram então extraídas com etanol (10 ml por 100 mg de planta) durante 30 minutos sob agitação a 30-35°C. Etanol foi usado como um solvente para uma referência para a conversão de CBDA em CBD, como determinado por HPLC. A amostra foi então filtrada através de lã de algodão para obter um extrato, que foi analisado por HPLC.

[00123] A análise HPLC foi realizada usando as seguintes condições: coluna C18, fase móvel - gradiente de metanol/água (69/31 volume/volume%) para 100% de metanol, taxa de fluxo 0,3 ml/min.

[00124] Áreas de pico de CBD foram traçadas contra temperatura de aquecimento (Fig. 1). Fig. 2 apresenta a razão entre as áreas de pico de CBD e CBDA contra tempo de aquecimento em várias temperaturas de aquecimento.

[00125] Como evidente a partir dos resultados, o aquecimento aumenta significativamente a concentração de CBD na amostra de planta, aumentando assim o teor de espécie canabinoide extraível desejado nas amostras. Quando as amostras foram aquecidas em uma faixa de temperatura mais baixa (140°C), a transformação máxima de CBDA em CBD foi observada após 60-90 minutos de aquecimento. Para temperaturas mais altas (160°C), 10-25 minutos de aquecimento foram suficientes para obter os níveis desejados de CBD nas amostras.

[00126] Aquecimento longo a 140°C (durante 60-90 min) ou aquecimento curto a 160°C (durante 10-25 min) são apropriados para alcançar a quantidade mais alta de CBD na planta, assim como, alta conversão de CBDA em CBD. Acima de 170°C nenhum CBDA foi identificado após 10 min, no entanto, produtos da degradação aparecem nos estágios iniciais.

[00127] Assim, todas as extrações seguintes foram feitas, com base nestes resultados, com plantas que foram aquecidas a 160°C durante 15 min.

Meio de extração e preparações

[00128] Como observado acima, os meios de extração usados para o processo de extração são sistemas automontados que são formados de um modo espontâneo. Portanto, várias composições dos meios de extração foram preparadas pela mistura simples de ingredientes a 25-70⁰C. Um processo exemplar para preparar o meio de extração envolve misturar juntos o óleo, o tensoativo e o cotensoativo (e onde aplicável também um solvente, um cossolvente e/ou um fosfolipídeo) até que uma mistura homogênea, clara (transparente) é obtida. No caso em que os tensoativos ou óleo são sólidos a temperatura ambiente, aquecimento pode ser aplicado enquanto misturando para permitir a dissolução completa e formação do meio de extração vazio.

[00129] O meio de extração é então adicionado lentamente a planta pré-aquecida e picada para permitir o umedecimento apropriado, e então misturado e homogeneizado. Outra variação do processo inclui adicionar em etapas partes sólidas da planta (folhas ou brotos, por exemplo) ao meio de extração vazio (não carregado) até que uma pasta fluida homogênea é obtida.

[00130] A extração foi realizada sob aquecimento com ou sem atmosfera inerte, solubilizando assim o CBD no meio de extração. A mistura foi deixada assentar para o fundo do vaso de mistura antes da filtração e/ou centrifugação.

[00131] Tabela 1 apresenta detalhes de formulações exemplares usadas no processo da presente descrição.

Tabela 1: Formulações de meio de extração

	Formulação 5CS		Formulação AX1	
	Componente	% em peso	Componente	% em peso
Óleo	MCT	3,6	R-(+)-Limoneno	5
Tensoativo hidrofílico	Polissorbato 80 (Tween 80)	35,37	Polissorbato 80 (Tween 80)	45
	Óleo de mamona* Cremophor EL	42,57		
Cotensoativo	Propileno glicol (PG)	8,46	Propileno glicol (PG)	45
Solvente	-	-	Etanol	5
Fosfolipídeo	Phosal 50 PG**	10	-	-

*Polioxil óleo de mamona 35

** Phosal 50 PG composto de 1,5-2,5% em peso de etanol, >500 ppm de etilenometilcetona, 0,5% em peso

de água, 33,8–41,2% em peso de propileno glicol, <50,0% em peso de fosfatidilcolina, >6% em peso de liso-fosfatidilcolina

[00132] A formação de emulsões comumente conhecidas, que são tipicamente uma dispersão de dois líquidos imiscíveis formados na presença de emulsificantes, são com base na redução da tensão interfacial entre as duas fases de modo que as gotículas dispersas são cobertas por uma camada de emulsificante para retardar a agregação, floculação, coalescência e separação de fase. Já que os emulsificantes não reduzem a tensão interfacial para zero e a cobertura não é completa, as emulsões exigem a aplicação de forças de cisalhamento relativamente altas de homogeneizador de múltiplos estágios para reduzir os tamanhos das gotículas quando da preparação da emulsão. As gotículas não uniformes resultantes têm uma forte tendência a coalescer e/ou resultam em fase separada, estabilizando assim o sistema energeticamente. Assim, as emulsões mostram um tamanho de gotícula relativamente não uniforme e grande, que são instáveis ao longo de períodos prolongados de tempo (isto é, o tamanho da gotícula aumenta devido à coalescência ou pode mesmo resultar na separação da fase). Além do mais, em uma emulsão típica o tamanho de gotícula está longe de ser homogêneo, resultando em uma aparência leitosa, branca, opaca. A extração com meios de emulsão leva a uma separação da fase muito rápida e quantidade muito limitada de carga de extração.

[00133] Ao contrário das emulsões conhecidas, os meios de extração usados no processo descrito aqui têm zero tensão interfacial, e, portanto, são formados espontaneamente como sistemas energeticamente equilibrados, que são caracterizados por um tamanho de gotícula pequeno e uniforme, resultando em sistemas transparentes. Devido a seu equilíbrio energético, os meios de extração usados no processo (e como um resultado também o meio carregado com canabinoide) são estáveis durante períodos prolongados de tempo, mantêm seu tamanho de gotícula e uniformidade de tamanho também quando da diluição com líquidos aquosos, tornando os mesmos apropriados

para formulação em várias composições farmacêuticas e permitindo a sua administração em uma variedade de vias e formas de administração.

[00134] Formulações exemplares adicionais são detalhadas na tabela 2.

Tabela 2: Formulações de meio de extração

	Formulação OR103(2) liberação lenta		Formulação OR210SE	
	Componente	% em peso	Componente	% em peso
Óleo	Triacetina	5	MCT	5
Tensoativo hidrofílico	Labrasol	25	L-1695	-
	Óleo de mamona* Cremophor EL	35	mono/dilaurato de sacarose	60
Cotensoativo	Propileno glicol (PG)	20	Propileno glicol (PG)	20
Solvente	Álcool isopropílico (IPA)	5	Álcool isopropílico (IPA)	5
Fosfolípídeo	Phosal 50 PG*	10	Phosal 50 PG*	10

*Phosal 50 PG composto de 1,5-2,5% em peso de etanol, >500 ppm de etilenometilcetona, 0,5% em peso de água, 33,8–41,2% em peso de propileno glicol, <50,0% em peso de fosfatidilcolina, >6% em peso de liso-fosfatidilcolina.

[00135] A capacidade de formulações compreendendo azeite em vez de MCT (como o componente óleo no meio de extração de formulação 5CS), assim como, a capacidade de meios diluídos (40% em peso de água) para extrair CBD de uma fonte de planta também foi avaliada. Como visto na Fig. 3, azeite também é apropriado como um componente óleo nos meios de extração. Adicionalmente, os meios diluídos também mostram a capacidade de extrair CBD do material de planta, e ainda mostram concentrações de CBD levemente mais altas comparadas a formulação concentrada.

Extração de CBD de amostras de plantas por meios de extração

Perfil de canabinoide de amostras de plantas

[00136] Várias cepas de Cannabis foram testadas no processo de extração da presente descrição. Amostras das plantas foram avaliadas para perfis de canabinoides antes da extração com o meio de extração por extração com etanol (como descrito acima) e análise HPLC. Os perfis de canabinoides das várias cepas são fornecidos na tabela 3.

Tabela 3: Perfil de canabinoides de algumas cepas

Cepa	CBVD (%)	CBG (%)	CBD (%)	Δ^9 -THC (%)	CBN (%)
M1	-	-	-	1,1	Traço
M1-L	0,5	0,1	6,7	0,7	Traço

M(1)-1	0,2	1,7	12,3	0,6	Traço
M(1)-3	0,5	0,2	10,6	0,5	Traço
M(3)-1	0,8	0,1	11,0	0,5	Traço
M(3)-2	0,6	0,1	9,4	0,4	Traço

[00137] Todos os processos de meio de extração descritos aqui foram realizados em amostras de plantas aquecidas a 160°C durante 15 minutos. Todos os experimentos seguintes foram realizados na cepa M(1)-1.

Efeito da duração de extração

[00138] Amostras de plantas (após aquecimento) foram misturadas com o meio de extração AX-1 a uma razão em peso de 1:40. As misturas foram então homogeneizadas a temperatura ambiente usando o homogeneizador laboratorial Silverson L5M-A durante 30 minutos. Após a homogeneização, cada amostra foi centrifugada a 4000 rpm durante 20 minutos ou filtrada através de lã de algodão. As amostras foram preparadas em triplicatas.

[00139] Análise de teor de canabinoides nos extratos foi realizada por HPLC frente às curvas de calibração. Figs. 4 e 5 mostram a concentração de CBD nos extratos e o rendimento de extração, respectivamente, como uma função do tempo de extração. A razão entre a área de pico de CBD e aquelas de outros canabinoides na amostra de planta (CBDA, THC e CBN) são mostradas na Fig. 6.

[00140] Como pode ser visto claramente a partir dos resultados, o meio de extração é altamente seletivo para CBD. Após um ciclo de extração, o meio contém pelo menos 35 vezes CBD comparado a THC, e a seletividade é reduzida a medida em que o tempo de extração aumenta. A razão de CBD para CBDA começa de 27:1 e cai para pelo menos 14 vezes para CBD comparado a CBDA. Isto sugere que a extração da fonte da planta com meios de extração como descritos aqui pode ser usada para obter produtos ricos em CBD com concentrações significativamente mais baixas de THC em comparação com outros produtos comercialmente disponíveis.

[00141] Como observado a partir da Fig. 4, um patamar é alcançado

após 20 min de extração. Além de 20 min nenhum aumento significativo na concentração de CBD ou rendimento de extração é alcançado. Adicionalmente, como visto a partir da Fig. 5, um único processo de extração rendeu extração de entre 55 e 75% de CBD da fonte da planta. Por estas razões, uma duração de 30 min foi escolhida para as extrações seguintes.

[00142] Como visto na Fig. 6, o exame da razão de CBD para outros canabinoides mostrou que, quanto mais longa a extração, mais baixa a razão, o que significa que tempo extra permite que outro canabinoide seja extraído mais rapidamente em comparação com o CBD.

Efeito da razão de planta para microemulsão

[00143] O efeito da razão de planta para meio na eficiência de extração foi avaliado analisando misturas de fontes de planta variadas para razões de meio de extração.

[00144] Amostras de plantas (após aquecimento) foram misturadas com meio de extração AX-1 a uma razão em peso de entre 1:15 e 1:60 (planta:meio). As misturas foram então homogeneizadas a temperatura ambiente usando o homogeneizador Silverson durante 30 minutos. Após a homogeneização, cada amostra foi centrifugada a 4000 rpm durante 20 minutos ou filtrada através de lã de algodão. As amostras foram preparadas em triplicata.

[00145] A análise de teor de CBD nos extratos foi realizada por HPLC *vis-à-vis* uma curva de calibração. Figs. 7 e 8 mostram a concentração de CBD nos extratos e o rendimento de extração, respectivamente, como uma função da razão de planta para meio. A razão entre a área de pico de CBD e aquelas de outros canabinoides na amostra de planta (CBDA, THC e CBN) são mostradas na Fig. 9.

[00146] Embora os rendimentos de extração diminuam em consequência do aumento da razão de planta:meio, em todas as razões em peso a seletividade de extração é evidente. A seletividade é controlada pela

preferência da molécula de CBD em interagir com as caudas dos tensoativos e núcleo do sistema em comparação com a molécula de THC, com fatores predominantes sendo a polaridade e estrutura da molécula. Isto sugere que a extração seletiva de vários canabinoides pode ser adaptada variando a polaridade do meio de extração.

Processo de múltiplas extrações

[00147] O aumento da concentração de CBD no meio de extração foi realizado por um processo de múltiplas extrações. Para o processo de múltiplas extrações diversos ciclos de extração são realizados usando a mesma cota de meio de extração para vários ciclos de extração, em cada ciclo uma nova amostra de planta é extraída de acordo com o procedimento seguinte.

[00148] Uma amostra de planta aquecida foi misturada com meio de extração AX-1 a uma razão em peso de 1:15. A mistura foi então homogeneizada a temperatura ambiente usando um homogeneizador Silverson durante 30 minutos. Após a homogeneização, a amostra foi centrifugada a 4000 rpm durante 20 minutos e/ou filtrada através de lã de algodão. Após a separação do meio carregado com CBD da biomassa usada, o meio carregado com CBD foi pesado e uma nova amostra de planta foi adicionada a uma razão em peso de 1:15 (planta:meio). Homogeneização e separação foram realizadas para a nova mistura. Dois ciclos adicionais de extração foram realizados, chegando a um total de 4 ciclos de extração. Um total de 3 processos de múltiplas extrações foi realizado.

[00149] Amostras do meio foram coletadas entre os ciclos para avaliar o efeito do número de ciclos no perfil de canabinoides e carga de CBD do meio.

[00150] A análise de teor de CBD foi feita de acordo com a descrição acima. Figs. 10 e 11 mostram a concentração de CBD nos extratos e o rendimento de extração, respectivamente, como uma função do número de

ciclos de extração. O teor dos vários canabinoides nas amostras é mostrado na Fig. 12.

[00151] Como evidente a partir dos resultados, o teor de CBD no meio de extração aumenta pelo menos 2 vezes como um resultado do processo de múltiplas extrações. No entanto, como o meio de extração se torna carregado com CBD, a eficiência do meio de extração diminui em comparação com a eficiência no primeiro ciclo de extração devido à proximidade do teor de CBD para a capacidade de carga máxima do meio de extração. Independentemente desta diminuição, a seletividade de extração é mantida através dos ciclos de processo.

Meios de extração de referência

[00152] Para demonstrar a seletividade dos meios de extração descritos aqui para canabinoides específicos, e especialmente para a extração de CBD, amostras de plantas também foram extraídas ou com etanol ou éter de petróleo. Ambos os solventes são conhecidos e usados para extrair canabinoides. O processo de extração foi idêntico ao realizado com o meio de extração da presente descrição, como descrito acima.

[00153] Os resultados são fornecidos nas Figs. 13-14, que mostram a razão de quantidades entre CBD e outros canabinoides extraídos, como determinado por HPLC.

[00154] Como pode ser visto claramente, a extração realizada tanto em etanol como éter de petróleo mostrou uma razão de CBD:THC de no máximo 22:1, enquanto a extração com o meio de extração mostrou razões de CBD:THC de ~35:1. Isto é, os meios de extração descritos aqui fornecem alta seletividade para extração de CBD em relação a outros canabinoides, permitindo obter um produto de extração com níveis extremamente baixos de THC.

[00155] Adicionalmente, a capacidade de carga de CBD no meio de extração é significativamente mais alta do que a obtida tanto para etanol como

éter de petróleo, como pode ser visto na tabela 4, atestando a capacidade do meio de extração para extrair quantitativamente CBD da fonte de planta.

Tabela 4: Carga de CBD comparativa de meio de extração versus etanol e éter de petróleo

Processo de extração	Carga de CBD (mg/ml)
AX-1	>6*
Etanol	1,2
Éter de petróleo	0,9

* após 1 ciclo de extração. Até 22 mg/ml foram obtidos após 4 ciclos de extração

Estabilidade de formulações

[00156] Os meios de extração com 5CS e AX2 (ver tabela 5-1) foram carregados com 5% em peso de CBD e incubados em três temperaturas diferentes (4, 25 e 40°C) sob diferentes condições (sem proteção, com a adição de 600 ppm de acetato de α -tocoferol e sob atmosfera de nitrogênio). Tanto o concentrado como uma microemulsão diluída (80% água) foram testados.

Tabela 5-1: Formulações de microemulsões para testes de estabilidade

	Formulação 5CS		Formulação AX2	
	Componente	% em peso	Componente	% em peso
Óleo	MCT	3,6	MCT	5
			Ácido oleico	2
Tensoativo hidrofílico	Polissorbato 80 (Tween 80)	35,37	Polissorbato 80 (Tween 80)	35
	Óleo de mamona* Cremophor EL	42,57	Óleo de mamona*	32
			Glicerol	6,5
Cotenoativo	Propileno glicol (PG)	8,46	Propileno glicol (PG)	9
Solvente	-	-	Etanol	5,5
Fosfolipídeo	Phosal 50 PG**	10	Fosfatidilcolina	5

*Polioxil óleo de mamona 35

** Phosal 50 PG composto de 1,5-2,5% em peso de etanol, >500 ppm de etilenometilcetona, 0,5% em peso de água, 33,8–41,2% em peso de propileno glicol, <50,0% em peso de fosfatidilcolina, >6% em peso de liso-fosfatidilcolina

[00157] A aparência visual das amostras foi registrada após 30 dias de incubação. Os resultados são detalhados na tabela 5-2.

Tabela 5-2: Estabilidade de meios carregados com CBD

		5CS		AX2	
		Concentrado	80% diluição	Concentrado	80% diluição
Sem proteção	4°C	Estável	Estável	Estável	Estável
	25°C	Estável	Estável	Estável	Estável
	40°C	Amarelado	N/A	Amarelado	N/A

600 ppm de acetato α - tocoferol	4°C	Estável	Estável	Estável	Estável
	25°C	Estável	Estável	Estável	Estável
	40°C	Amarelado	Estável	Amarelado	Estável
Atmosfera nitrogênio	4°C	Estável	Estável	Estável	Estável
	25°C	Estável	Estável	Estável	Estável
	40°C	Estável	Amare- lado	Estável	Amare- lado

[00158] Como visto claramente, os meios carregados com CBD são estáveis em relação a uma ampla variedade de condições, isto é, a maioria das amostras testadas permaneceram transparentes, sem qualquer indicação de separação de fase ou precipitação.

Estabilidade a longo prazo

[00159] Os meios de extração com 5CS e AX1 (ver tabela 1 acima) foram usados para extrair CBD de uma fonte de planta de acordo com o procedimento seguinte: razão peso/peso de 1:15 de planta:ME, tempo de extração de 30 minutos sob homogeneização a 200°C. Dois ciclos de extração foram realizados, e amostras foram coletadas para cada ciclo. As amostras foram incubadas em três temperaturas diferentes (4, 25 e 40°C) durante 70 dias. As amostras não foram diluídas (*isto é*, o teste foi realizado em amostras concentradas).

[00160] Como visto claramente nas Figs. 15A e 15B, os meios carregados com CBD na forma concentrada são estáveis durante um longo período de tempo, sem nenhuma mudança na cor ou observação de separação de fase ou precipitação.

Estudo de PK

[00161] O perfil farmacocinético (PK) foi avaliado medindo a concentração de CBD no plasma após administração oral de formulações carregadas com CBD AX-1 e 5CS, em comparação com CBD solubilizado em azeite.

[00162] Ratos machos (250 g na média) foram usados para este estudo PK, que foi realizado em dois estágios: no primeiro estágio, CBD cristalino solubilizado em azeite foi administrado oralmente aos ratos, e em um segundo estágio tanto a formulação carregada com CBD tanto AX-1 como 5CS foram

administradas oralmente através de sonda. Amostras de sangue foram coletadas em diferentes pontos de tempo em tubos heparinizados EDTA-K3 e armazenadas em gelo. O plasma foi separado de cada amostra por centrifugação pré-fria a 3.000 rpm e armazenado em tubos esterilizados limpos a $-80\pm 10^{\circ}\text{C}$. Os ratos foram sacrificados após 24 da administração.

[00163] Fig. 16 mostra os níveis de CBD no plasma a 0,5 e 2 horas após administração de diferentes doses das formulações. Tanto para a formulação AX-1 como 5CS, a concentração de CBD medida no plasma foi mais alta após 0,5 h, em comparação com CBD solubilizado em azeite. Após 2 h da administração, nível de CBD no plasma era similar para AX-1 e azeite, enquanto o sistema 5CS mostrou aumento significativo na concentração de CBD.

[00164] Assim, as formulações desta descrição mostram rápida biodisponibilidade e níveis aumentados de CBD no plasma em comparação com soluções de azeite, com Tmax de 0,5 versus aplicação 4 h.

Estudos *in-vivo*

Resposta a dor

[00165] A resposta à dor e atividade anti-inflamatória nos camundongos de meios (carregados com CBD) da fonte vegetal de Cannabis extraída desta descrição foram verificadas por administração oral de extração de uma planta Cannabis usando meios de extração com 5CS comparados com a extração tradicional com etanol.

[00166] O meio de extração 5CS e extração com etanol foram preparados separadamente em quatro concentrações diferentes que eram equivalentes a 5, 10, 25 e 50 mg de material de planta/kg de peso corporal de rato de acordo com o protocolo seguinte.

[00167] Três fêmeas de camundongos Sabra com idade de 8 semanas foram mantidas durante 7 dias na unidade SPF antes do início do estudo. 40 μl de Zymosan A (sigma) a 1,5% (peso/volume) colocados em suspensão em

solução salina a 0,9% foram injetados na superfície subplantar da pata traseira direita de cada camundongo. Imediatamente após a indução, a extração a partir de uma fonte de Cannabis foi dada oralmente aos camundongos induzidos à inflamação. A extração foi realizada por extração tradicional com etanol ou por “meio de extração com 5CS”. Como um controle positivo três camundongos induzidos foram deixados sem tratamento. Os camundongos tratados com o “meio extraído” foram administrados oralmente diretamente com 5CS carregado, enquanto na “extração com etanol”, o etanol foi evaporado primeiro e o material precipitado foi recolocado em suspensão em azeite.

[00168] O efeito terapêutico foi avaliado em várias dosagens de administração de material extraído incluindo 10, 25 e 50 mg de fonte de planta extraída para cada kg de peso corporal. Após 6 h do tratamento, o inchaço da pata inflamada foi medido usando calibrador. Além disso, após 24 horas de tratamento, os níveis de TNF- α (fator de necrose de tumoral) foram medidos usando um kit ELISA (R&D system) de acordo com a instrução do fabricante.

[00169] TNF- α foi avaliado pelo kit ELISA de amostras de plasma coletadas 24 horas após o tratamento oral. Fig. 17 mostra os níveis de TNF- α para meios extraídos 5CS em comparação com extração com etanol e dispersão em azeite. Fig. 18 mostra a espessura da pata inflamada nos camundongos tratados com meio extraído com 5CS em comparação com extração com etanol disperso em azeite.

[00170] A administração do “meio extraído com 5CS” reduziu significativamente o inchaço da pata (em comparação com os camundongos não tratados de controle) dentro de todas as dosagens dadas (5, 25 e 50 mg/kg) em comparação com os camundongos tratados com extração com etanol que mostraram uma redução muito menor. Estes resultados indicam que a inflamação é reduzida com maior eficiência usando o “meio de

extração” em comparação a extração com etanol. Os níveis plasmáticos de TNF- α foram consideravelmente menores nos camundongos tratados com o “meio de extração com 5CS” em comparação com o extraído com etanol em todas as dosagens testadas.

[00171] A redução nos níveis de TNF- α (250 comparados a 350 pg dos camundongos não tratados de controle) usando meio de extração com 5CS foi vista mesmo quando usando dosagens relativamente baixas (5mg/kg), enquanto o uso de extração com etanol na mesma dosagem não afetou os níveis de TNF- α , que foram quase similares aos medidos nos camundongos não tratados (320 versus 350 pg, respectivamente).

[00172] Como visto a partir da Fig. 18, em todas as dosagens testadas, os camundongos administrados com o meio carregado com CBD da presente descrição mostraram níveis mais baixos de TNF- α após 24 horas da administração resultando na inflamação reduzida em comparação com aquela do CBD extraído com etanol. Isto atesta a extração, liberação e permeação melhoradas (desempenho) dos meios de extração.

[00173] Adicionalmente, como visto na Fig. 17, camundongos administrados com o meio de extração da presente descrição mostraram uma redução mais significativa na espessura da pata em todas as dosagens testadas em comparação com dosagens idênticas de CBD extraído em etanol e dissolvido em azeite. Isto é, as formulações da presente descrição têm uma atividade anti-inflamatória melhorada em comparação com extrações padrão de CBD com etanol.

Hipersensibilidade do tipo retardado (DTH)

[00174] CBD foi demonstrado para reduzir a resposta de inflamação e a dor causada pela reação inflamatória. Sem querer ser limitado por qualquer teoria, a redução da inflamação é alcançada por vários mecanismos, incluindo ligação agonista e antagonista aos receptores de CB1, receptores de adenosina e outros GPCRs, envolvendo a redução de citocinas inflamatórias e níveis de

quimiocinas, tais como IL-2, IL-6, TNF- α , MCP-1, *etc.*

[00175] Efeito terapêutico da administração oral de formulações carregadas com CBD desta descrição como agentes anti-inflamatórios. O efeito do CBD foi avaliado usando um modelo de inflamação de rato – modelo de hipersensibilidade do tipo retardado (DHT). Neste teste, a redução do inchaço na orelha após indução de inflamação após tratamento foi medida.

[00176] A barriga de ratos machos (peso médio 250 g) foi raspada e desafiada 10 vezes com 500 μ l de oxazolona a 2% (400 mg de oxazolona dissolvida em 16 ml de acetona e 4 ml de óleo). No dia seguinte (referido aqui como dia 1), tratamento oral com 500 μ l de formulação de CBD foi administrado através de sonda. No dia 6, a espessura da orelha dos ratos foi medida usando um calibrador.

[00177] Ratos foram desafiadas com outra dose de 50 μ l de oxazolona a 0,5%, e um segundo tratamento oral de 500 μ l de formulação de CBD foi administrado 2 horas após o desafio. A espessura da orelha foi medida novamente 12 e 24 horas após o desafio, e amostras de sangue foram coletadas para preparação de soro.

[00178] Composição das amostras: foram administradas duas doses de CBD extraído em 5CS com uma dose de 24 mg/kg BW e 48 mg/Kg BW (BW=peso corporal), comparadas ao controle de ratos nativos e ratos com indução de DTH aos quais não foi dado qualquer tratamento.

[00179] Como visto nas Figs. 19 e 20A-D, uma redução significativa na espessura da orelha e aparência inflamatória (vermelhidão e edema) como um resultado do tratamento com CBD extraído com 5CS foram obtidas em comparação com ratos induzidos a DTH que não foram tratados. O efeito anti-inflamatório de CBD extraído com 5CS é mais significativo do que o visto para extrações com etanol com ambos os regimes de dosagem.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para extração de um canabinoide a partir de uma fonte vegetal, o processo caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) obter uma primeira mistura compreendendo uma primeira quantidade da fonte vegetal contendo canabinoide e uma primeira quantidade de um meio de extração, o meio de extração estando na forma de uma microemulsão livre de água e compreendendo pelo menos um óleo, pelo menos um tensoativo hidrofílico e pelo menos um cotensoativo hidrofílico, o referido pelo menos um óleo estando em um teor entre cerca de 0,5 e 20% em peso do meio de extração;

(b) homogeneizar a primeira mistura; e

(c) separar a primeira mistura homogeneizada em uma pasta fluida de biomassa e um meio carregado com canabinoide, para obter o meio canabinoide em forma de microemulsão.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o canabinoide é canabidiol (CBD).

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a fonte vegetal compreende pelo menos CBD e tetra-hidrocanabinol (THC).

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a biomassa gasta é enriquecida com THC e o meio carregado com CBD compreende no máximo 3 % em peso de THC; opcionalmente no máximo 2 % em peso THC, no máximo 1 % em peso THC, no máximo 0,8 % em peso THC, no máximo 0,6 % em peso THC, no máximo 0,5 % em peso THC, ou no máximo 0,1 % em peso THC.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o meio carregado com canabinoide compreende entre cerca de 0,1 e 12 % em peso de CBD.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 5, caracterizado pelo fato de que a homogeneização de etapa (b) é realizada durante um período de tempo de entre cerca de 1 minuto e cerca de 60 minutos; opcionalmente entre cerca de 1 minuto a 60 minutos, entre cerca de 1 minuto e 45 minutos, entre cerca de 1 minuto e 30 minutos, ou entre cerca de 1 minuto e 20 minutos.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a homogeneização de etapa (b) é realizada a uma pressão de entre cerca de 34,4 e 344,7 bar (500 e 5.000 psi), e/ou em que a homogeneização de etapa (b) é realizada a uma temperatura de entre cerca de 5 e cerca de 70°C.

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente, antes da etapa (a), o aquecimento da fonte vegetal.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a razão em peso (peso/peso) de fonte vegetal para dita primeira quantidade de meio de extração está entre 1:5 e 1:100.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente:

(I) as etapas de:

(d) misturar a pasta fluida de biomassa com uma segunda quantidade do meio de extração para obter uma segunda mistura;

(e) homogeneizar a segunda mistura; e

(f) separar a segunda mistura na pasta fluida de biomassa e meio carregado com canabinoide; ou

(II) as etapas de:

(d') misturar meio carregado com canabinoide com uma segunda quantidade da fonte vegetal para obter uma segunda mistura;

(e') homogeneizar a segunda mistura; e

(f) separar a segunda mistura na pasta fluida de biomassa e meio altamente carregado com CBD com canabinoide.

11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que

(a) o dito pelo menos um óleo é selecionado dentre óleos de essências, D-limoneno, óleo mineral, óleos parafínicos, fosfolipídeos, lipídeos polares, esqualenos, esfingomielinas, ceras, óleos vegetais, glicerídeos, triglicerídeos, ácidos graxos e ésteres de ácidos graxos, e hidrocarbonetos líquidos;

(b) o dito pelo menos um tensoativo hidrofílico é selecionado dentre Solutol HS15, sorbitano monolaurato de polioxietileno, sorbitano monopalmitato de polioxietileno, sorbitano monooleato de polioxietileno, e ésteres de polioxietileno de óleo de mamona saturado e insaturado, palmitoestearato, monoglicerol de ésteres etoxilados, ácidos graxos etoxilados, ácidos graxos etoxilados de ácidos graxos de cadeia curta, média e longa; opcionalmente em que dito pelo menos um tensoativo hidrofílico está presente no meio de extração em uma quantidade de entre cerca de 30 e 85 % em peso;

(c) o dito pelo menos um cotensoativo hidrofílico é selecionado dentre polipropileno glicol, polietileno glicol, sorbitol, xilitol, PEG 200, PEG 400 e PEG 600, opcionalmente em que dito pelo menos um cotensoativo hidrofílico está presente no meio de extração em uma quantidade de entre cerca de 1 e 50 % em peso.

12. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o meio de extração compreende adicionalmente (a) pelo menos um fosfolipídeo, opcionalmente em que o meio de extração compreende entre cerca de 1 e 10 % em peso de fosfolipídeos, e/ou (b) pelo menos um solvente opcionalmente selecionado dentre etanol, propanol, isopropanol, ácido acético, e ácido láctico,

opcionalmente em que o meio de extração compreende entre cerca de 0,1 e 25 % em peso de dito solvente.

13. Meio de extração para extração seletiva, no processo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, de um canabinoide a partir de uma fonte vegetal contendo canabinoide, caracterizado pelo fato de que compreende pelo menos um óleo em uma quantidade de entre 0,5% em peso e 20% em peso do meio de extração, pelo menos um tensoativo hidrofílico, e pelo menos um cotensoativo hidrofílico, o meio de extração estando na forma de uma microemulsão livre de água, o meio de extração opcionalmente adicionalmente compreendendo pelo menos um fosfolipídeo, pelo menos um solvente, e/ou pelo menos um cossolvente.

14. Meio carregado com canabinoide, caracterizado pelo fato de que é obtido pelo processo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

15. Meio substancialmente livre de água carregado com CBD em forma de microemulsão, obtido pelo processo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que compreende pelo menos 0,1 % em peso CBD, pelo menos um óleo em uma quantidade de entre 0,5% em peso e 20% em peso, pelo menos um tensoativo hidrofílico, e pelo menos um cotensoativo hidrofílico, o meio opcionalmente adicionalmente compreendendo pelo menos um fosfolipídeo, pelo menos um solvente, e/ou pelo menos um cossolvente.

16. Alimento, suplemento alimentício ou composições nutracêuticas, caracterizados pelo fato de que compreendem meio carregado com canabinoide como definido na reivindicação 14 ou o meio carregado com CBD como definido na reivindicação 15.

17. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o meio carregado com canabinoide como definido na reivindicação 14 ou o meio carregado com CBD como definido na

reivindicação 15.

18. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de ser adaptada para liberação de um canabinoide topicamente, oralmente, por inalação, nasalmente, transdermicamente, ocularmente ou parenteralmente no sistema circulatório de um indivíduo.

19. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17 ou 18, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um diluente, assim formando gotículas de óleo dentro de uma matriz diluente.

20. Meio carregado com canabinoide de acordo com a reivindicação 14, meio carregado com CBD de acordo com a reivindicação 15, ou composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 19, caracterizado(a) pelo fato de ser para uso no tratamento de uma condição selecionada dentre distúrbios associados com dor, distúrbios e condições inflamatórias, supressão ou estímulo do apetite, sintomas de vômitos e náuseas, distúrbios intestinais, distúrbios e condições associados com ansiedade, distúrbios e condições associados com psicose, distúrbios e condições associados com ataques súbitos e/ou convulsões, distúrbios e condições de sono, distúrbios e condições que requerem tratamento por imunossupressão, distúrbios e condições associados com níveis elevados de glicose no sangue, distúrbios e condições associados com degradação do sistema nervoso, distúrbios e condições de pele inflamatórias, distúrbios e condições associados com bloqueio das artérias, distúrbios e condições associados com infecções bacterianas, distúrbios e condições associados com infecções fúngicas, distúrbios e condições proliferativos, distúrbios pós-traumáticos e distúrbios e condições associados com crescimento ósseo inibido.

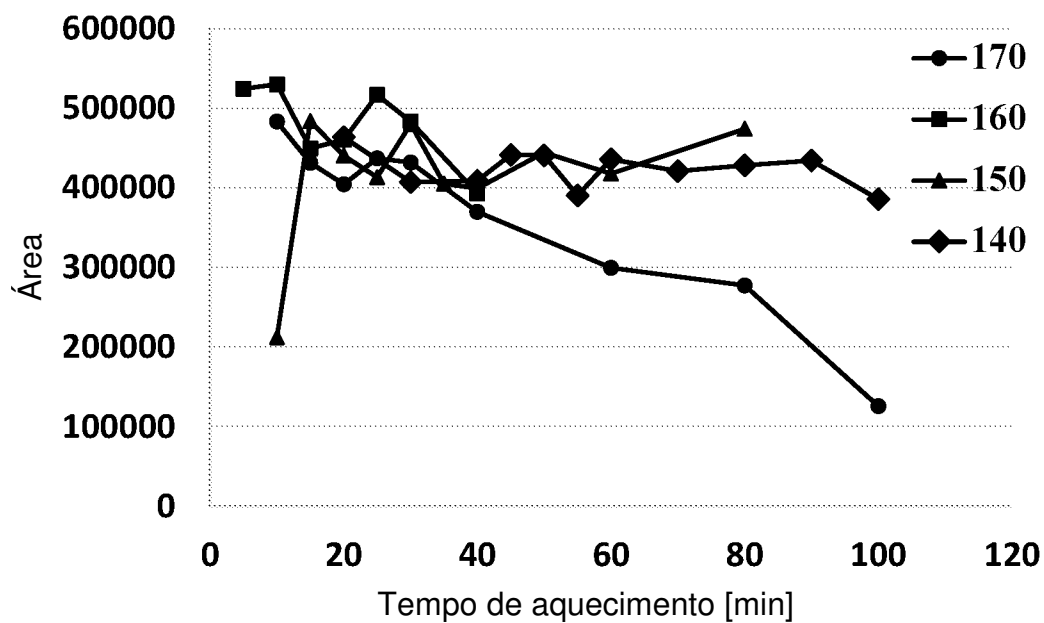


Fig. 1

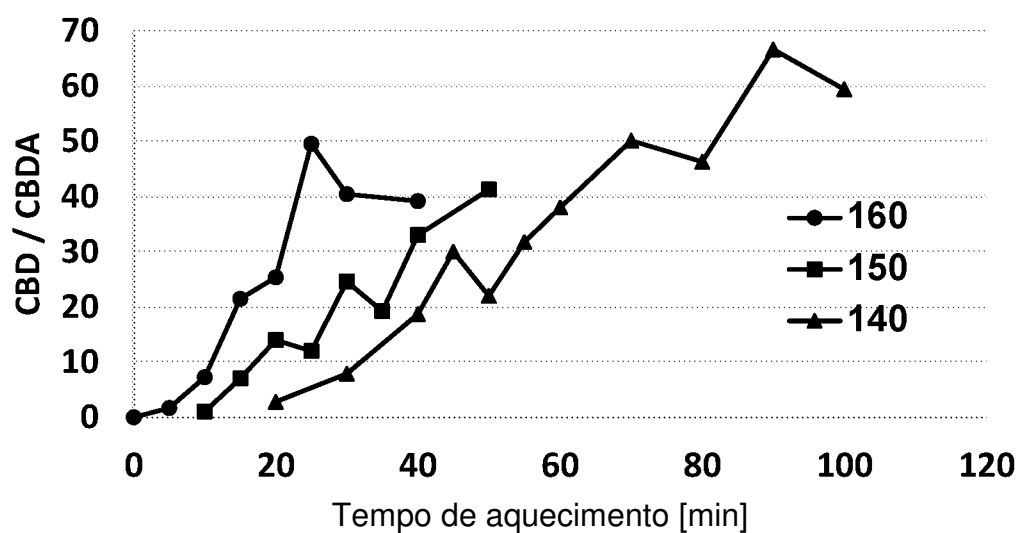
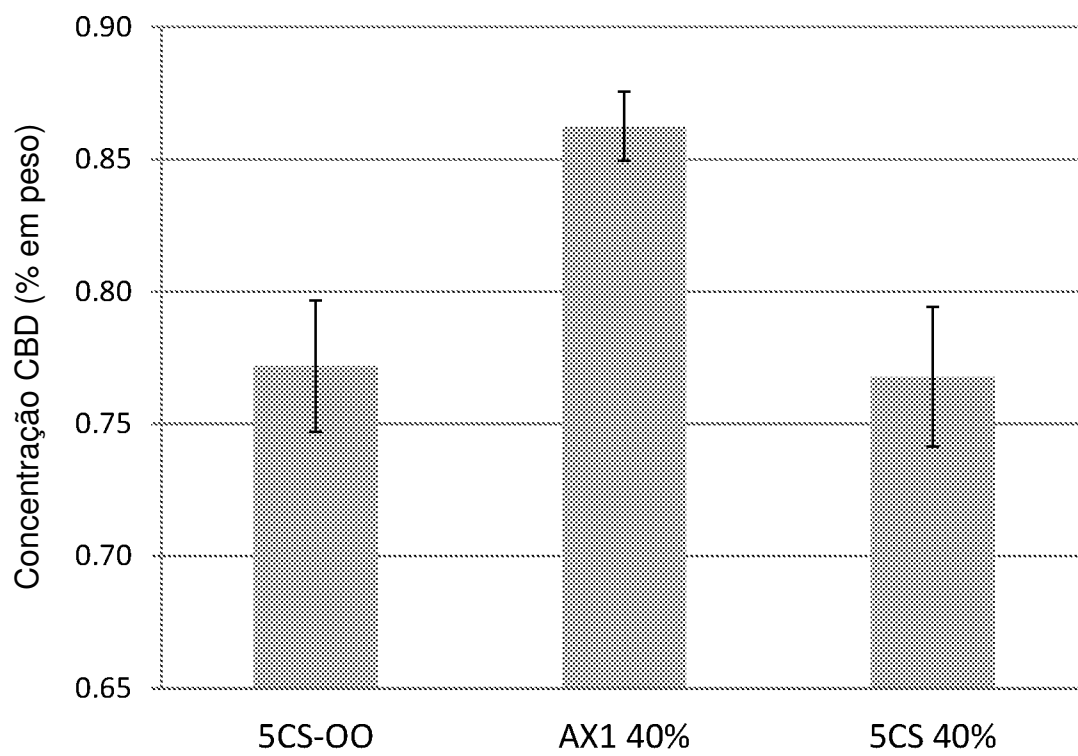
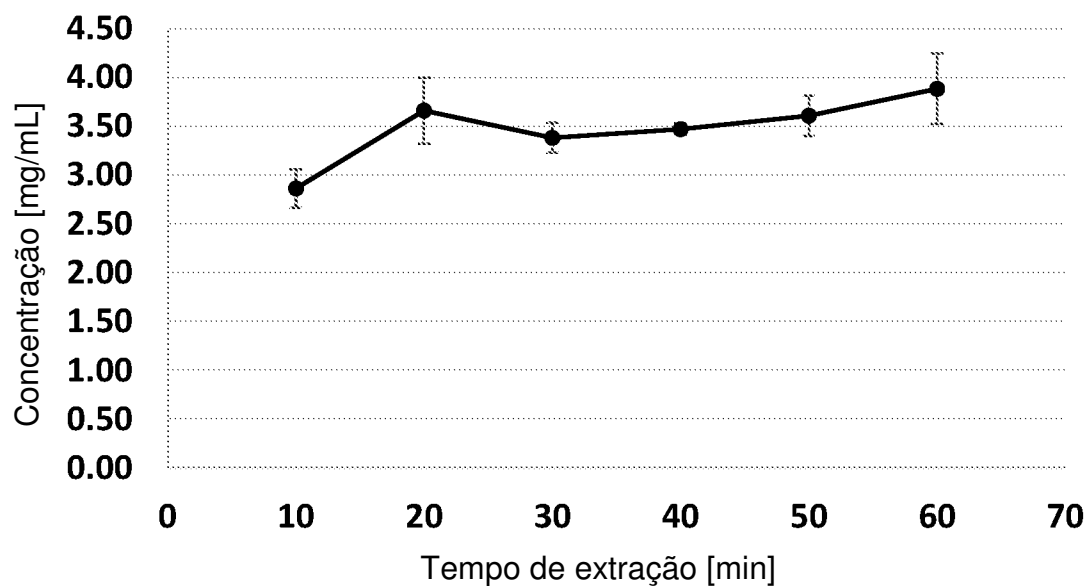
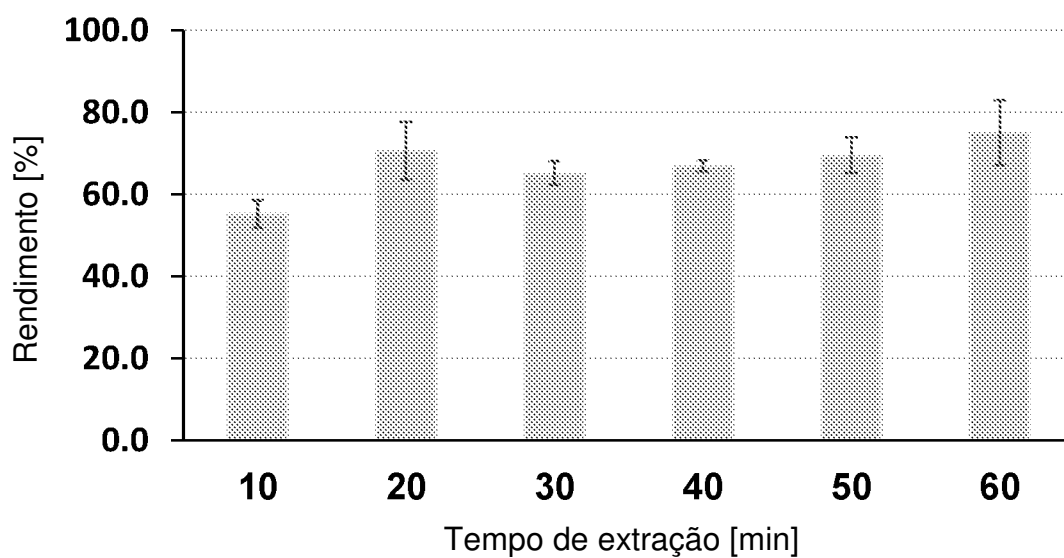


Fig. 2

**Fig. 3**

**Fig. 4****Fig. 5**

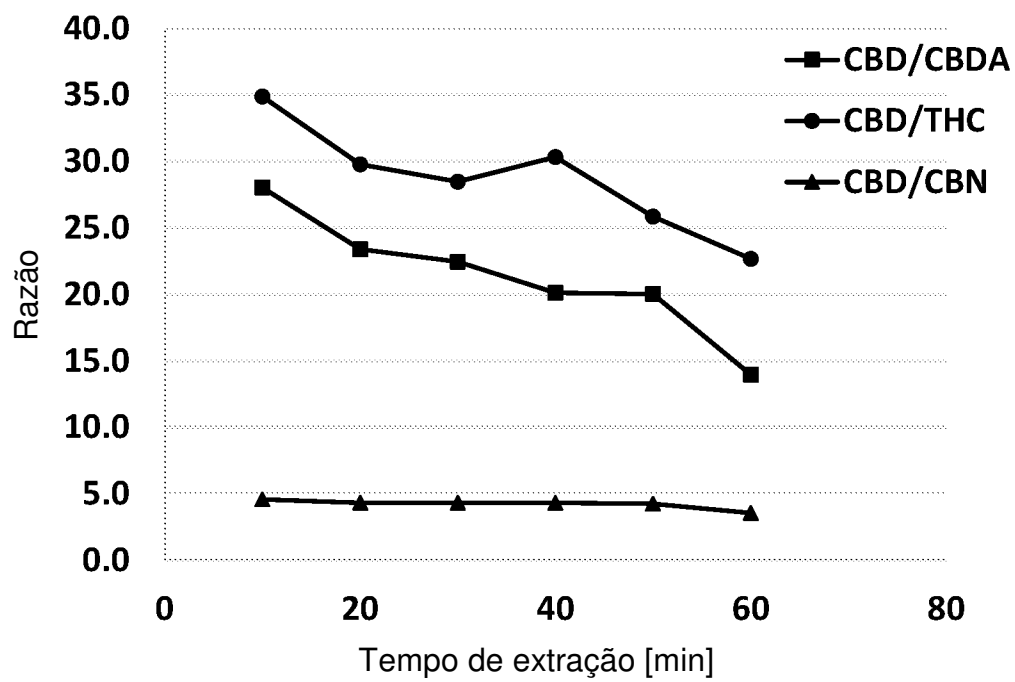


Fig. 6

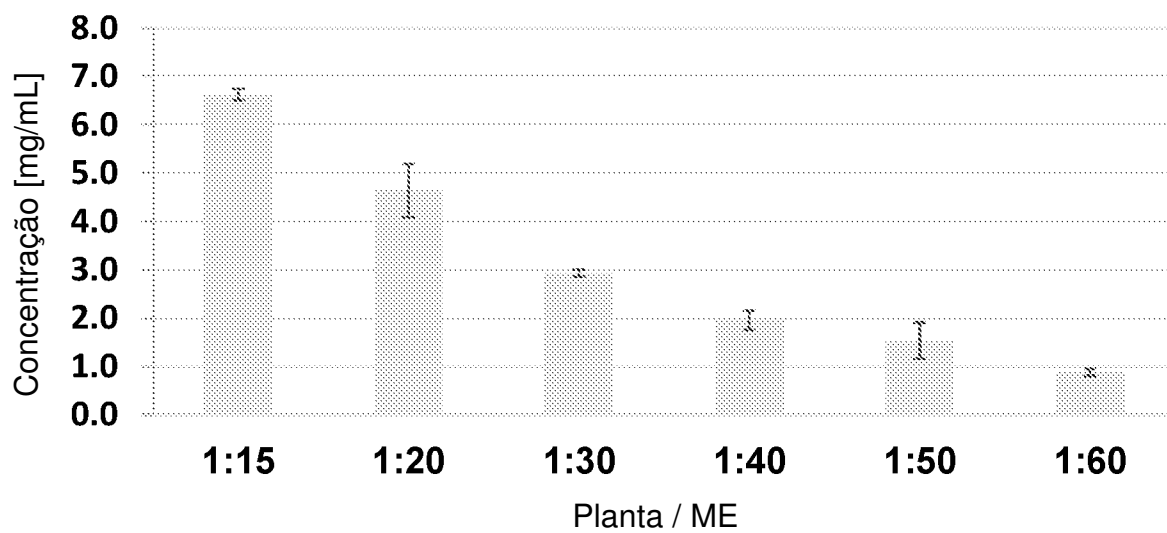


Fig. 7

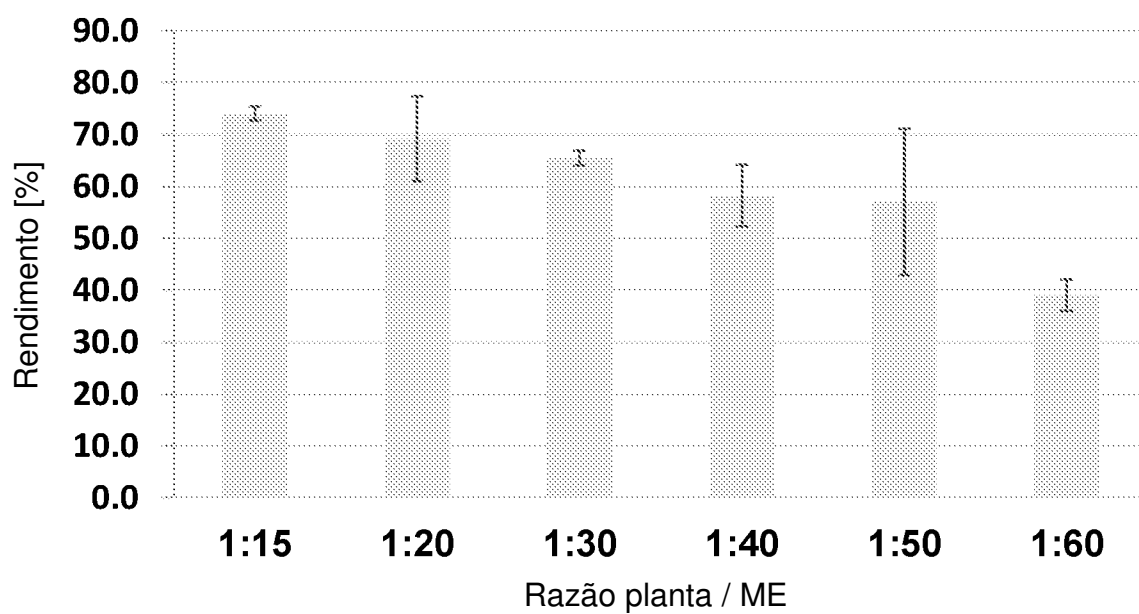


Fig. 8

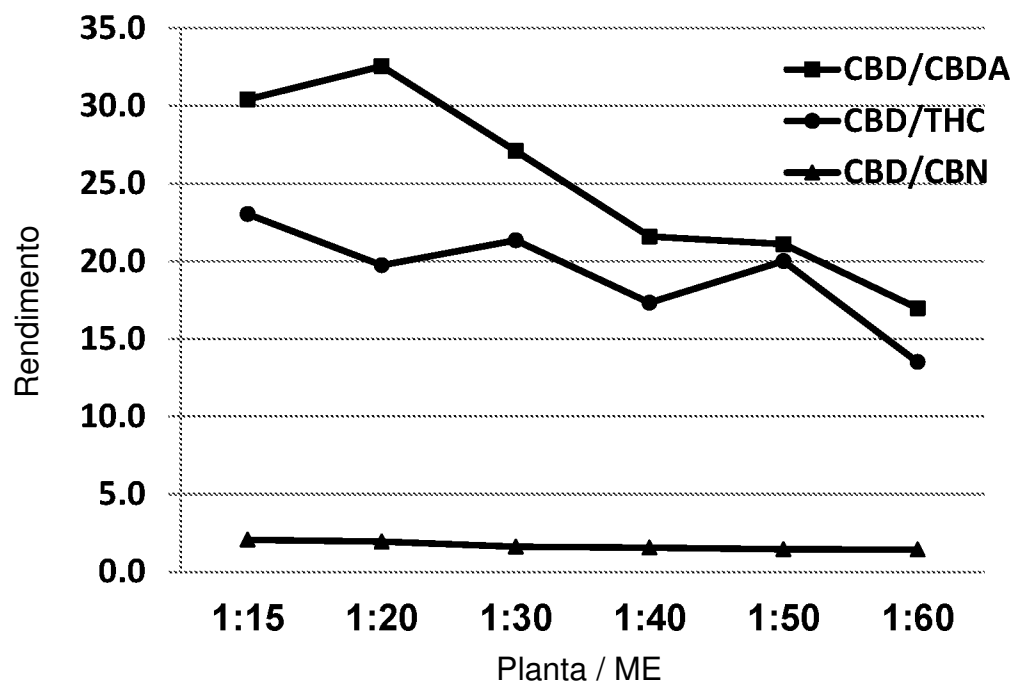
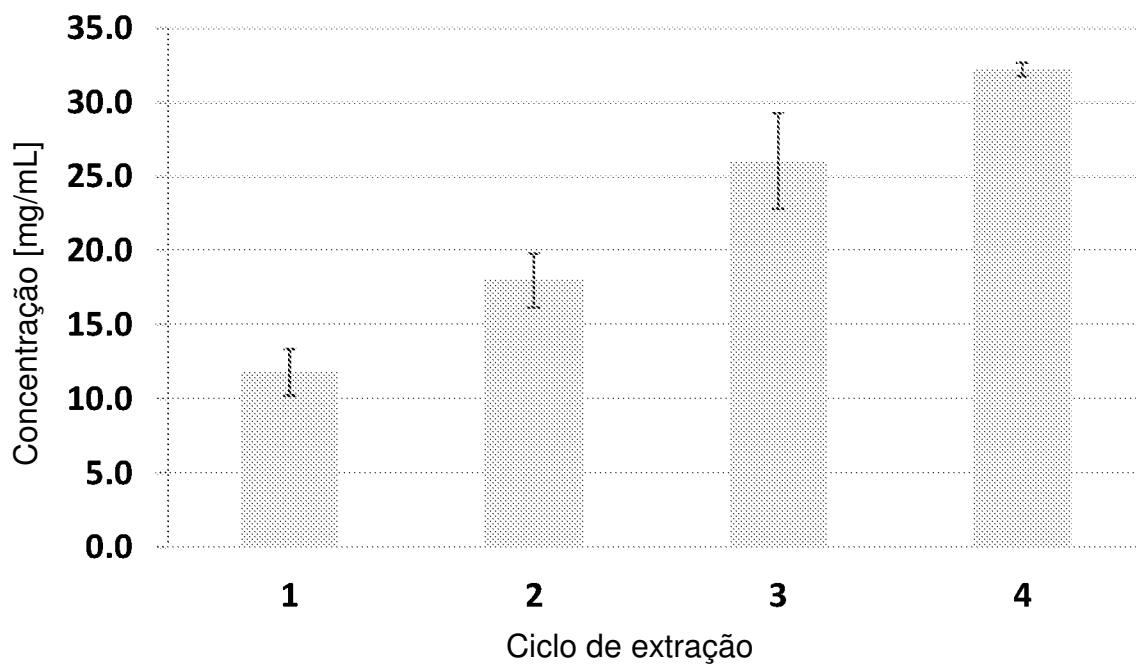
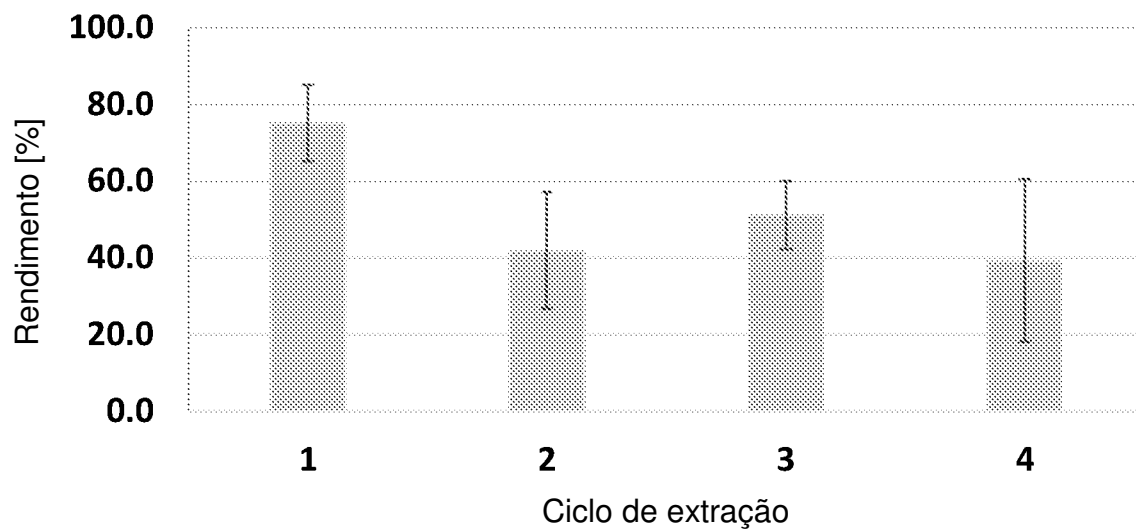
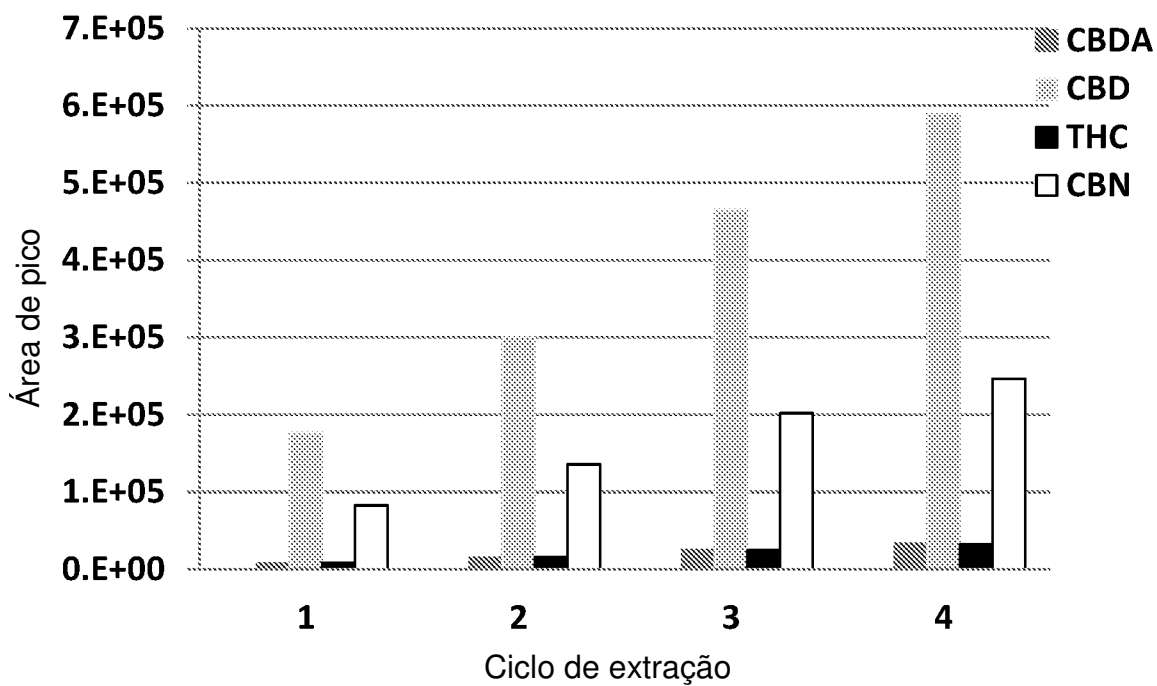


Fig. 9

**Fig. 10****Fig. 11**

**Fig. 12**

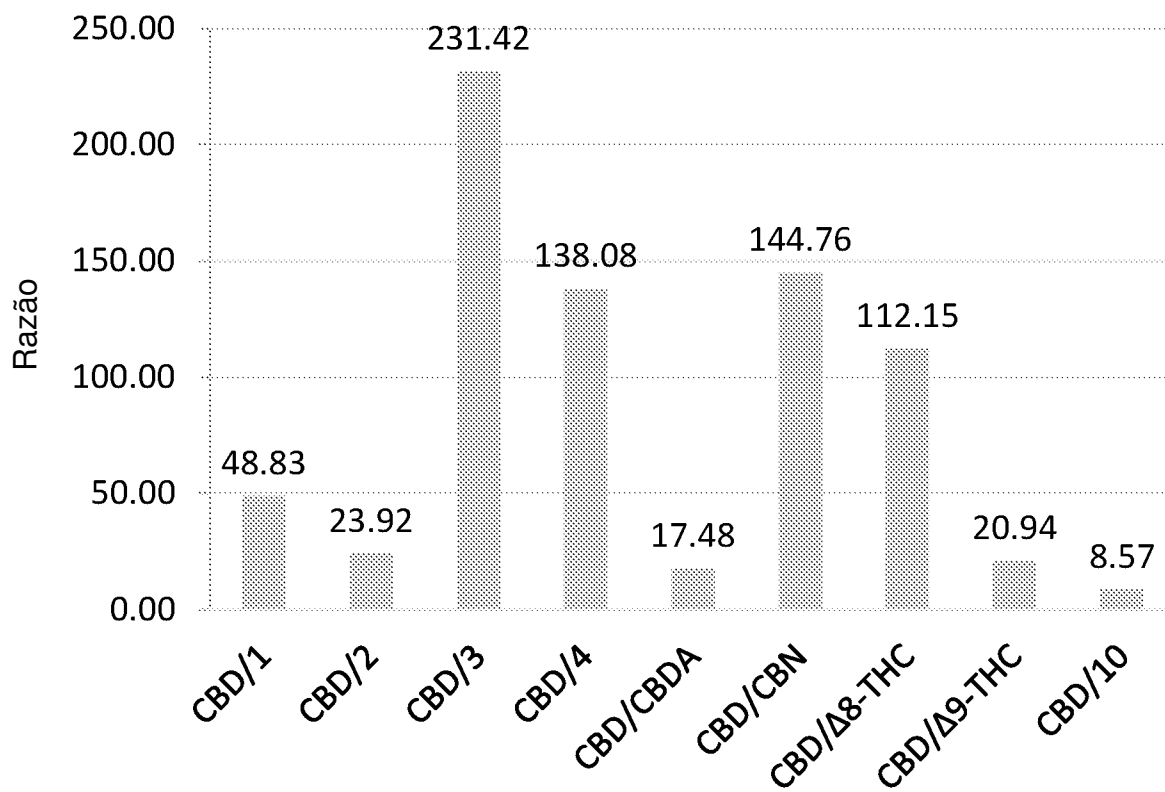


Fig. 13

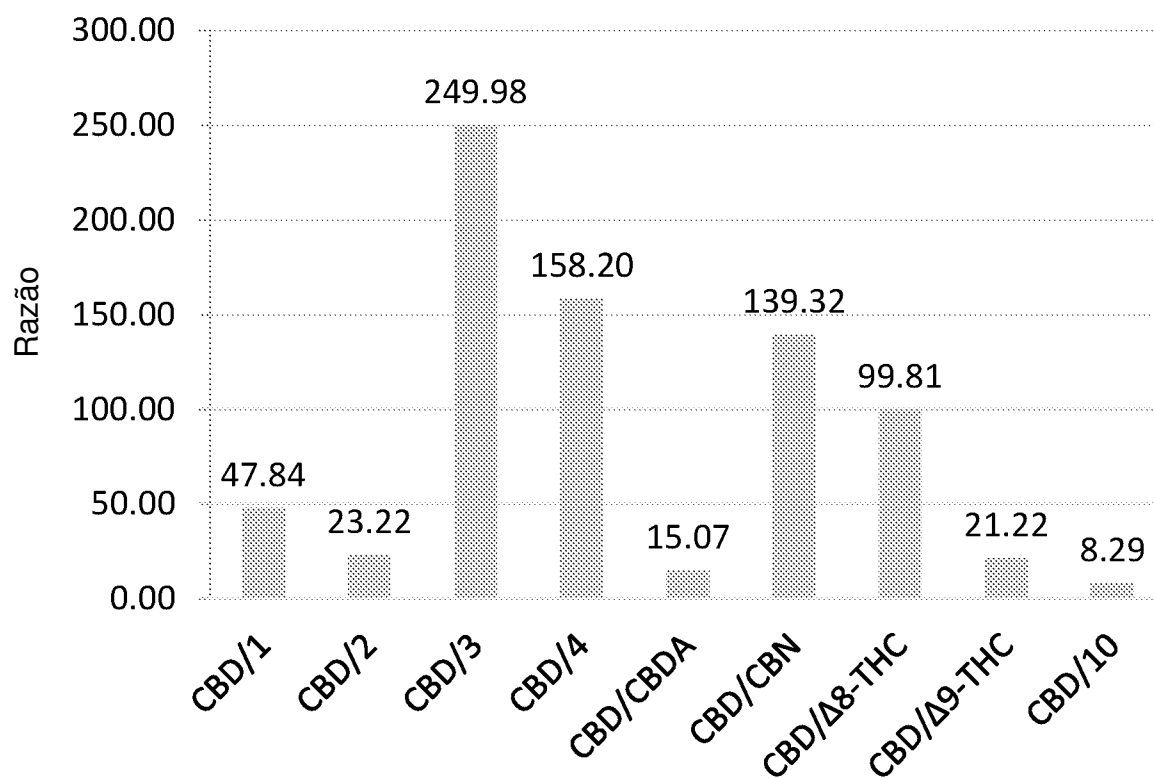


Fig. 14

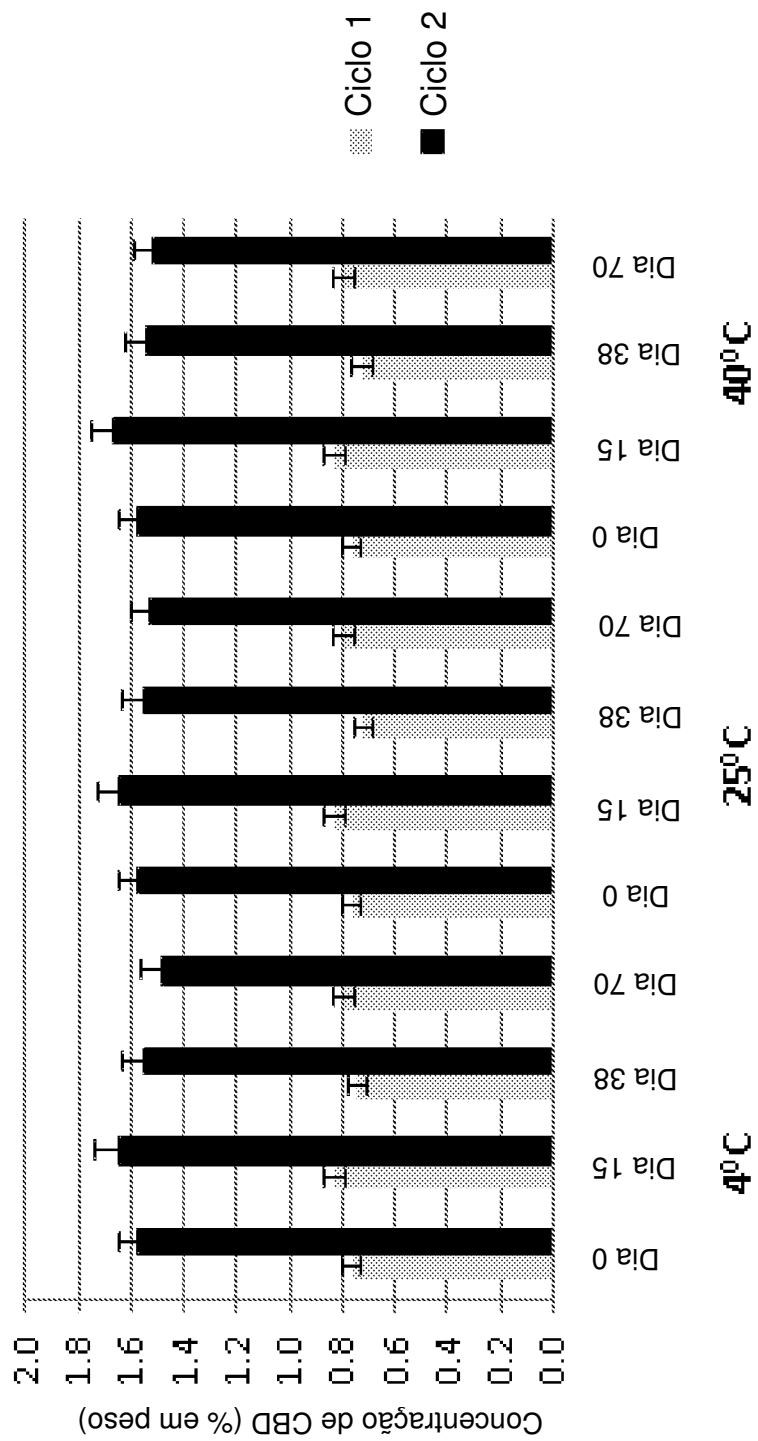


Fig. 15A

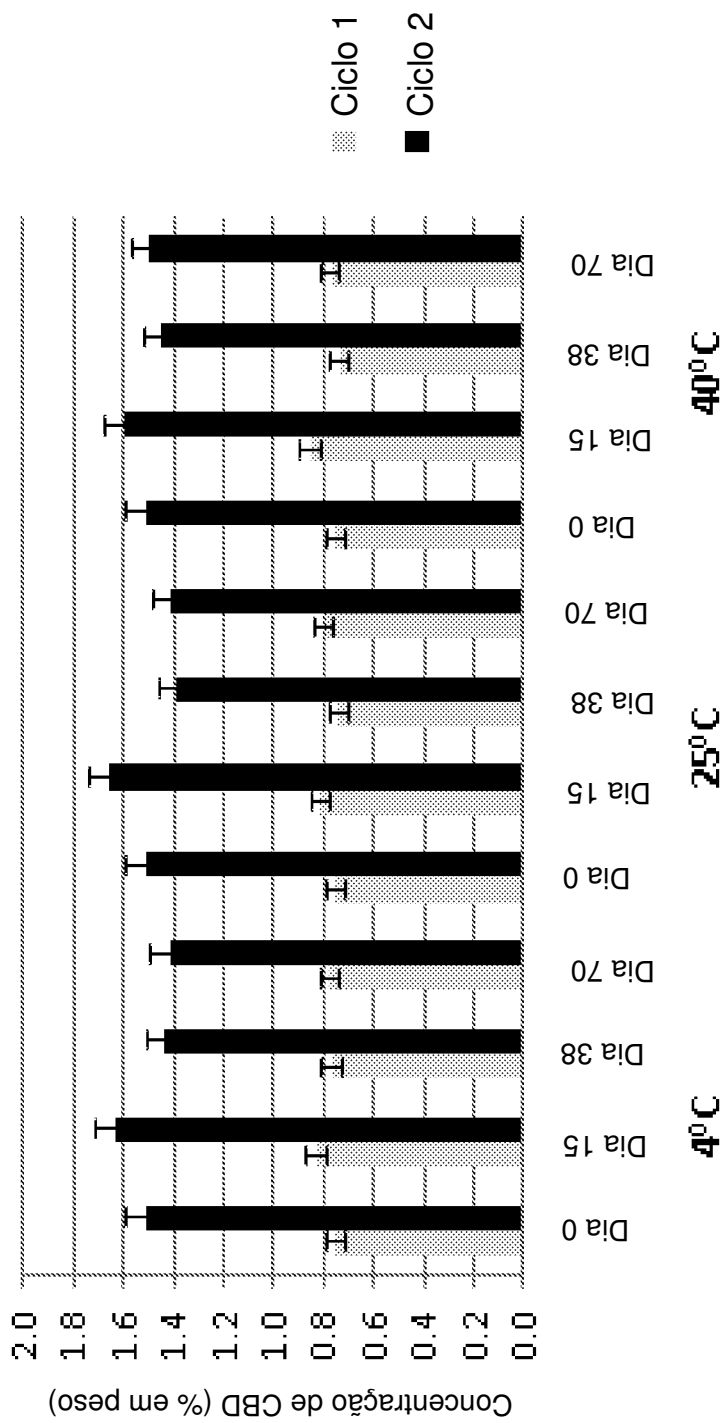


Fig. 15B

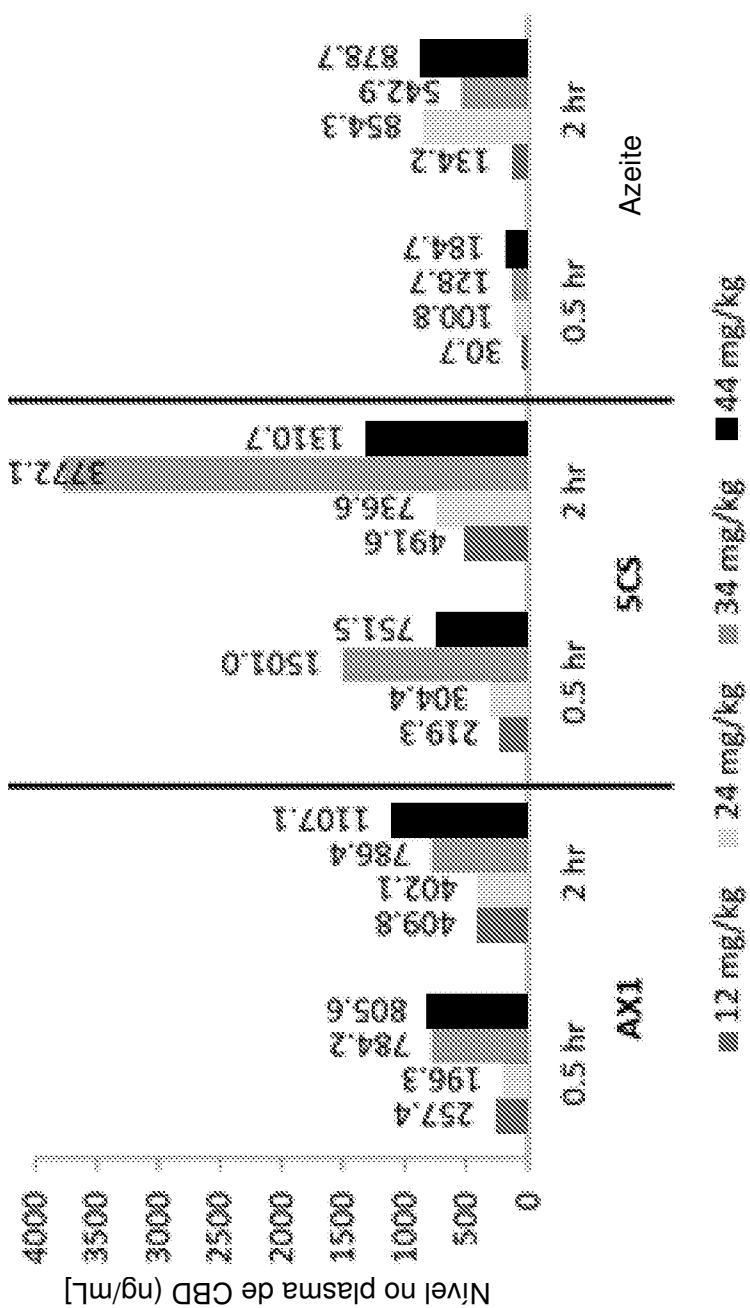
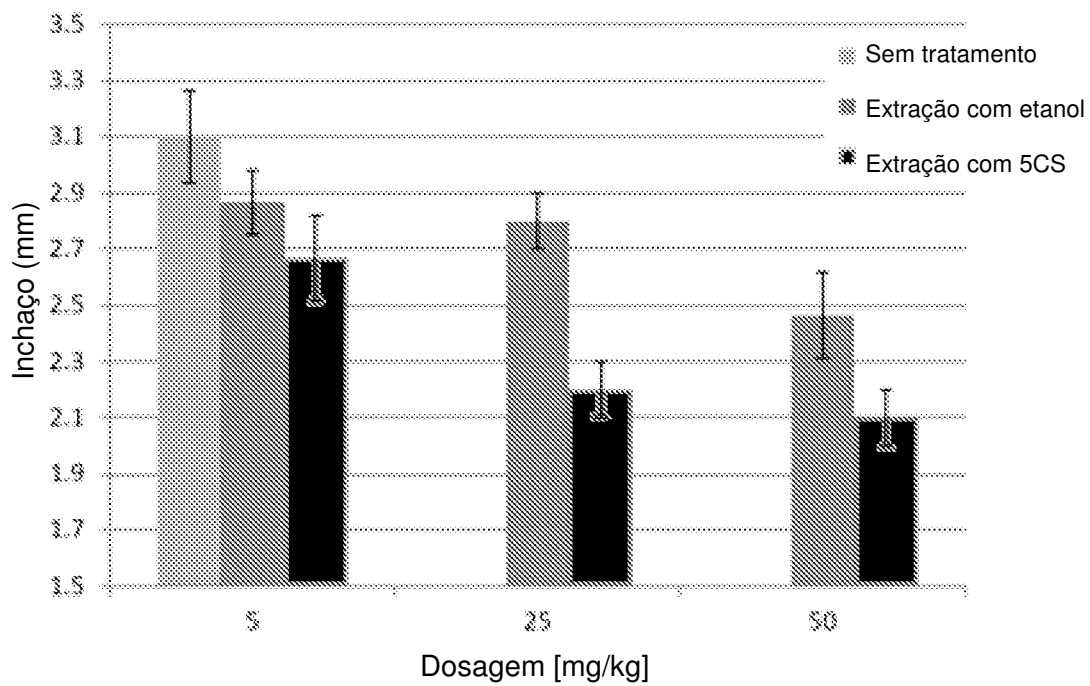
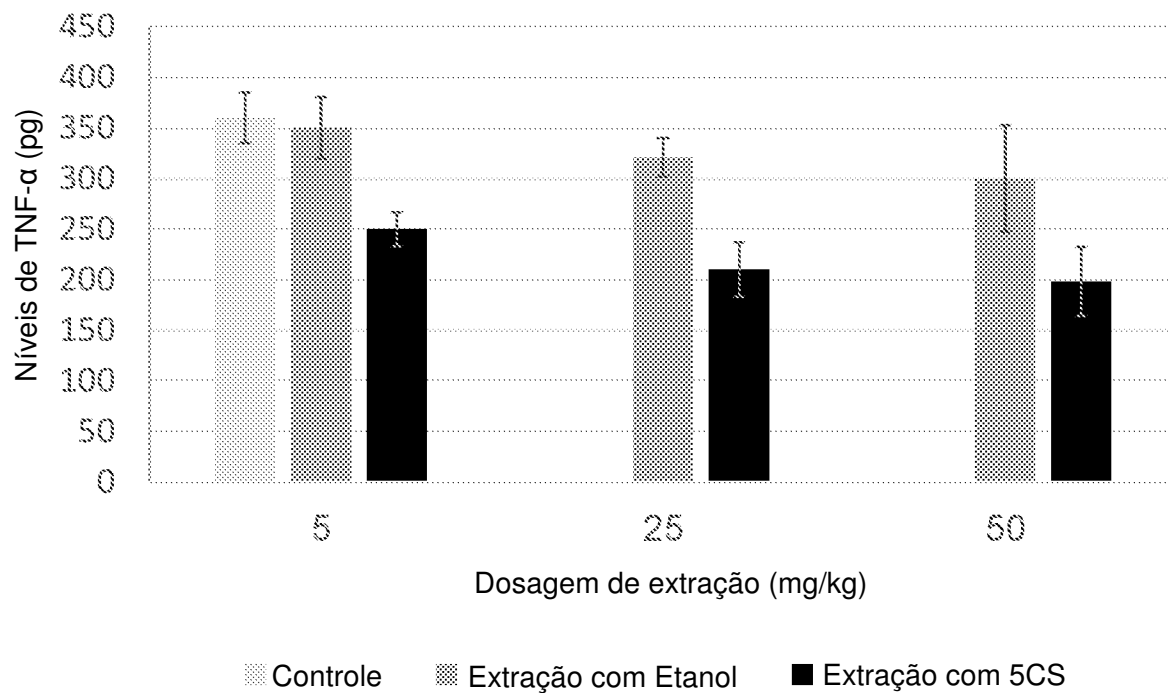


Fig. 16

**Fig. 17**

**Fig. 18**

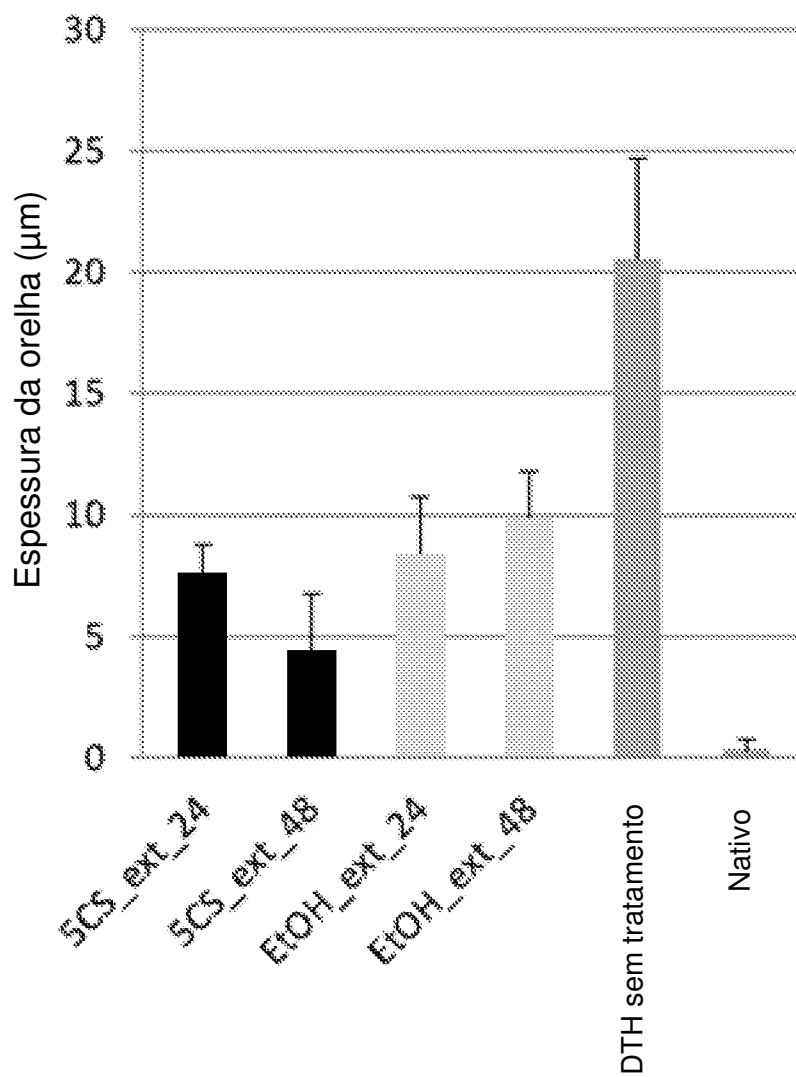


Fig. 19



Fig. 20A



Fig. 20B

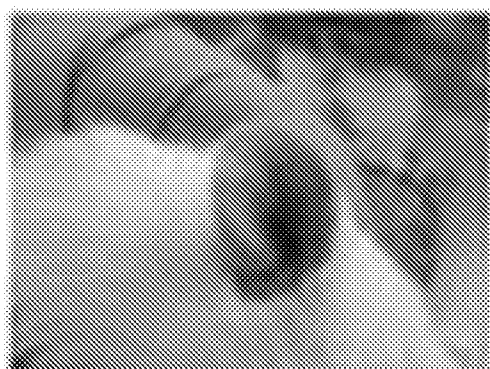


Fig. 20C



Fig. 20D