

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 266**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2020 PCT/DK2020/050102**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2020 WO20211915**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2020 E 20727578 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2024 EP 3920891**

54 Título: **Comprimidos de cannabinoides de disgregación rápida**

30 Prioridad:

17.04.2019 CA 3040547
17.04.2019 US 201916386477
17.04.2019 CA 3040532
17.04.2019 CA 3040513
13.12.2019 US 201916713580
13.12.2019 CA 3065042

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.07.2024

73 Titular/es:

NORDICCAN A/S (100.0%)
Dandyvej 19
7100 Vejle, DK

72 Inventor/es:

BRUUN, HEIDI ZIEGLER;
BOESEN, DORTE SCHACKINGER y
NIELSEN, BRUNO PROVSTGAARD

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 975 266 T3

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

DESCRIPCIÓN

Comprimidos de cannabinoides de disgregación rápida

Campo de la invención

5 La invención se refiere al campo de vehículos de administración oral para el alivio o tratamiento de una afección con uno o más cannabinoides. En particular, la invención se refiere a comprimidos de disgregación rápida para la administración oral de uno o más cannabinoides.

Antecedentes de la invención

10 Los cannabinoides son un grupo de sustancias químicas que se encuentran en *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis*, la planta de marihuana y especies de plantas relacionadas. Se sabe que activan los receptores cannabinoides (CB1 y CB2). Estas sustancias químicas también se producen de manera endógena en seres humanos y otros animales. Los cannabinoides son moléculas cíclicas que presentan propiedades particulares, tales como ser lipófilas, tener la capacidad de cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica y tener baja toxicidad.

15 *Cannabis sativa* contiene más de 400 sustancias químicas y aproximadamente 120 cannabinoides, los componentes activos del cannabis, incluidos tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), tetrahidrocannabivarina (THCV) y cannabigerol (CBG). Farmacológicamente, el principal componente psicoactivo del cannabis es el tetrahidrocannabinol (THC), que se usa para tratar una amplia gama de afecciones médicas, incluido glaucoma, consunción provocada por el SIDA, dolor neuropático, tratamiento de espasticidad asociada con esclerosis múltiple, fibromialgia y náuseas inducidas por la quimioterapia. El THC también es eficaz en el tratamiento de alergias, inflamación, infecciones, depresión, migraña, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, drogodependencia y
20 síndromes de abstinencia de drogas.

Los métodos de administración de cannabinoides han despertado cada vez más interés en los últimos años. La administración pulmonar se logra lo más comúnmente fumando cannabis. Sin embargo, existen preocupaciones de salud por este modo de administración. El humo del cannabis transporta incluso más alquitranes y otra materia particulada que el tabaco. Además, muchos pacientes encuentran el acto de fumar poco atractivo así como, en general,
25 poco saludable.

Se han realizado intentos para superar algunos de los problemas asociados con fumar tanto cannabis como tabaco proporcionando diversas formulaciones de aerosoles inhalables sin humo para administración pulmonar. Se descubrió que estas formulaciones tenían una eficacia variable en la administración del agente activo a los pulmones y el cumplimiento era un problema incluso con la capacitación adecuada en el uso de dispositivos de inhalación.

30 En la formulación de comprimidos, varios desafíos están asociados con la obtención de una mezcla homogénea donde se eviten variaciones y pueda obtenerse una administración segura y conveniente. Además, no es necesario comprometer la formulación general de los comprimidos que ofrecen comodidad al usuario, lo que suele ser el caso si se aplican medios de administración convencionales.

35 El documento US 2018/0221332 da a conocer una formulación de cannabinoide de fusión instantánea que, como componente obligatorio, incluye un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico que comprende un núcleo compuesto por un cannabinoide complejo con una resina de intercambio iónico farmacéuticamente aceptable. En ninguna parte se indica la uniformidad de los cannabinoides en la formulación de fusión instantánea de la divulgación.

El documento US2016/015683 da a conocer un comprimido que comprende cannabidiol o tetrahidrocannabinol. El cannabinoide se absorbe sobre polvo de sílice y se mezcla con manitol e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

40 Uno de los desafíos con los comprimidos como vehículo de administración de cannabinoides es que los cannabinoides tienden a asociarse con notas desagradables durante la administración debido a las propiedades fisicoquímicas específicas de los compuestos. El desafío de enmascarar el sabor es más profundo cuando se pretende una mayor liberación de cannabinoides en comprimidos para administración oral. Si las notas desagradables son la sensación predominante durante la administración, la comodidad puede verse afectada y, lo que es incluso más crítico, la liberación de cannabinoides también puede verse afectada. Es posible que se suprima la producción de saliva y que
45 el vehículo de administración no se manipule correctamente.

Además, es importante que se proporcione una formulación que también pueda ayudar a obtener un perfil de liberación de cannabinoides que ofrezca mayor comodidad y eficacia. En general, en la técnica anterior se presta menos atención al impacto de la formulación de comprimido en las propiedades sensoriales de la administración oral de cannabinoides.
50 En este caso, las propiedades sensoriales importantes incluyen friabilidad, dureza, textura, percepción del sabor, percepción del dulzor y notas desagradables asociadas con los cannabinoides. Estas propiedades son relevantes desde una perspectiva de conveniencia en comprimidos para administración oral, pero ciertamente también para apoyar una administración apropiada de cannabinoides a partir de comprimidos y evitar efectos secundarios adversos de los cannabinoides.

Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica anterior de formulaciones de comprimidos mejoradas que resuelvan los desafíos y problemas de la técnica anterior anteriormente mencionados. En particular, existe una necesidad en la técnica anterior de nuevos comprimidos que soporten una administración rápida y adecuada de cannabinoides combinada con propiedades sensoriales beneficiosas.

5 **Compendio de la invención**

En consecuencia, se proporciona un comprimido de cannabinoide de disgregación rápida, comprendiendo el comprimido una composición de alcohol de azúcar que comprende una o más partículas de alcohol de azúcar en una cantidad de al menos el 20 % en peso del comprimido, una composición de cannabinoide que comprende uno o más cannabinoides, y una composición de disgregante que comprende uno o más disgregantes que pueden funcionar disgregando el comprimido en un período de 2 minutos o menos en contacto con la saliva oral, en donde al menos una parte del uno o más cannabinoides está asociada reversiblemente con al menos una parte de la una o más partículas de alcohol de azúcar mediante adsorción en una premezcla antes de aplicarse en la formulación de comprimido junto con la formulación de alcohol de azúcar.

15 Proporcionar un comprimido de cannabinoide de disgregación rápida según la invención puede resolver varios problemas de la técnica anterior y tiene como objetivo establecer una formulación que combine propiedades de administración beneficiosas de los cannabinoides combinadas con propiedades sensoriales ventajosas.

20 Generalmente, el comprimido según la invención se disgrega en un período de tiempo relativamente corto sin contribuir significativamente a las notas desagradables de los cannabinoides liberados durante el uso del comprimido. El comprimido está destinado a disgregarse en la boca sin masticar, principalmente con suministro de saliva ya presente en la cavidad bucal o generación de saliva durante el uso del comprimido. Por lo tanto, el comprimido no debe masticarse ni tragarse, sino que debe mantenerse en su lugar en la boca o moverse hacia adelante y hacia atrás en la boca del mismo modo que un sistema de limpieza para la cavidad bucal.

25 Uno de los atributos de la invención es el sorprendente reconocimiento de que es posible proporcionar un comprimido con propiedades de disgregación rápida y al mismo tiempo garantizar propiedades sensoriales beneficiosas, incluido un sabor desagradable insignificante o menos profundo de los cannabinoides empleados. Los inventores de las solicitudes no esperaban que fuera posible una liberación rápida de cannabinoides sin comprometer los parámetros sensoriales del comprimido. No se consideró que las propiedades especiales de los cannabinoides, como el CBD, permitieran una disgregación y liberación tan rápida del principio activo. Se considera que los cannabinoides son un grupo diverso de principios activos que generalmente están sujetos a prejuicios dentro de la técnica en cuanto a propiedades gustativas en formulaciones de comprimidos orales. Además, no se habría esperado que las propiedades de los cannabinoides como un grupo diverso de principios activos, como las propiedades lipófilas, funcionaran correctamente en tales comprimidos de disgregación rápida. En particular, esto incluye CBD y CBDA. Más particularmente, esto incluye extractos de cannabinoides, como extractos de CBD y CBDA. Por lo tanto, en la técnica de los cannabinoides, un experto habitual en la técnica no esperaría que fueran factibles los comprimidos de disgregación rápida según la invención.

35 Específicamente, el contenido de disgregantes facilita en gran medida la disgregación del comprimido según la invención. Sin embargo, aunque se han usado disgregantes anteriormente en la ciencia de la formulación de comprimidos, la combinación particular de disgregantes con cannabinoides según la aplicación se habría considerado problemática en vista de las propiedades específicas de los cannabinoides, como el CBD. Los inventores de la presente solicitud sospecharon varios problemas, tales como inconvenientes sensoriales y problemas de concentración con una alta carga de principios activos.

45 Con respecto a las propiedades de liberación, la presente invención puede ofrecer un perfil de liberación mejorado de cannabinoides en comparación con formulaciones de pastillas convencionales. En particular, el comprimido específico de la presente invención puede servir para proporcionar características de liberación mejoradas de los cannabinoides en comparación con las plataformas de formulación de pastillas convencionales aplicadas en combinación con cannabinoides. Se habría esperado que la liberación mejorada combinada con las características lipófilas de los cannabinoides, como el CBD, fuera contraria. Sin embargo, los inventores reconocieron que la administración de cannabinoides era sorprendentemente beneficiosa.

50 Además, la presente invención puede servir para proporcionar una liberación rápida y controlada de cannabinoides de modo que la formulación de comprimido se adapte para administrar un contenido eficaz de cannabinoides a lo largo del tiempo y al mismo tiempo evitar los efectos adversos de los cannabinoides, como las notas desagradables.

55 Un aspecto muy importante de la presente invención es la provisión de propiedades sensoriales beneficiosas. En este caso, las propiedades sensoriales importantes incluyen friabilidad, textura, percepción del sabor, percepción del dulzor y notas desagradables asociadas con los cannabinoides. Estas propiedades son relevantes desde una perspectiva de conveniencia en los comprimidos, pero ciertamente también para respaldar una administración adecuada de cannabinoides a partir de una formulación, como un perfil de liberación mejorado, y evitar los efectos secundarios adversos de los cannabinoides.

Los presentes inventores han mostrado resultados muy sorprendentes con la combinación específica de

características de la presente invención en cuanto a estas propiedades sensoriales. Fue un resultado inesperado que la invención pudiera contribuir a un perfil de liberación mejorado, tal como la liberación rápida de cannabinoides, y al mismo tiempo proporcionar propiedades sensoriales muy beneficiosas que en términos también pueden respaldar una administración adecuada de cannabinoides a partir de comprimidos con absorción oral y evitar los efectos secundarios adversos de los cannabinoides.

Una de las propiedades sensoriales especialmente ventajosas es la friabilidad del comprimido. Tanto para garantizar una liberación deseada de cannabinoides como para mejorar la sensación del consumidor, es fundamental que la friabilidad esté equilibrada. Además, la textura de la formulación de comprimido durante su uso es fundamental para la liberación de cannabinoides y la experiencia y conveniencia durante el uso. Estas propiedades pueden mejorarse mediante la presente invención, algo que no esperaban los inventores de la presente invención.

Ventajosamente, las composiciones de la presente invención pueden formularse en comprimidos mucho más pequeños que las pastillas tradicionales que contienen cannabinoides y, por lo tanto, pueden tener tiempos de disolución reducidos en la cavidad bucal al mismo tiempo que se logra un nivel plasmático de cannabinoides significativo y se obtienen perfiles farmacocinéticos de cannabinoides comparables a los de las pastillas tradicionales. Al reducir el tiempo de disolución y mejorar la velocidad de absorción de los cannabinoides, también puede mejorarse el cumplimiento del paciente.

En una realización de la invención, el uno o más disgregantes pueden funcionar disgregando el comprimido en un período de 1,5 minutos o menos en contacto con la saliva oral.

En una realización de la invención, el uno o más disgregantes pueden funcionar disgregando el comprimido en un período de 1 minuto o menos en contacto con la saliva oral.

En una realización de la invención, el uno o más disgregantes pueden funcionar disgregando el comprimido en un período de 0,5 minutos o menos en contacto con la saliva oral.

En el presente contexto, "que puede funcionar" o "que puede funcionar disgregando" pretende significar que el comprimido, tras su administración, es capaz de disgregarse pasivamente mediante la interacción de la saliva y no necesitaría masticarse ni forzarse de otro modo para disgregarse.

En otras realizaciones, el comprimido se disgrega en un período de 1,5 minutos o menos en contacto con la saliva oral. En otras realizaciones, el comprimido se disgrega en un período de 1 minuto o menos en contacto con la saliva oral. En otras realizaciones, el comprimido se disgrega en un período de 0,5 minutos o menos en contacto con la saliva oral.

En el presente contexto, "disgregado" o "disgregar" pretende significar que el comprimido ya no debe considerarse un comprimido, sino que el comprimido se ha reducido y/o dispersado en saliva.

En el presente contexto, el comprimido pretende significar un "comprimido de disgregación rápida" ("*fast disintegrating tablet, FDT*"), o una expresión similar, tal como "comprimido de disgregación oral" ("*orally disintegrating tablet, ODT*"). A menos que se indique lo contrario, si el comprimido según la invención está hecho como un módulo, a diferencia de dos o más módulos, entonces el comprimido está destinado a ser un comprimido FDT. Si, por el contrario, el comprimido está hecho de más de un módulo, tal como dos módulos, tal módulo adicional está destinado a ser un módulo de "pastilla", que proporciona un tiempo de disgregación más largo en comparación con el módulo de FDT según la invención. La combinación de un módulo de "FDT" y un módulo de "pastilla" se aborda más adelante en esta solicitud y contribuye a otro aspecto de la invención. Un módulo de "pastilla" según la invención también puede comprender elementos de los módulos de "FDT", pero generalmente tiene una composición diferente, lo que proporciona un tiempo de disgregación prolongado.

Es importante destacar que las características sensoriales mejoradas de la formulación de comprimido de la invención también se adaptan a una tasa de liberación mejorada de cannabinoides. La razón puede atribuirse al hecho de que, si se mejora la impresión inicial del usuario y también se mejora la textura del comprimido, esto impulsaría al usuario a utilizar el producto eficazmente. Además, la producción de saliva puede mejorarse una vez que se mejora la formulación del producto, lo que a su vez puede permitir una mayor liberación de cannabinoides. Sin embargo, el mecanismo preciso no se comprende bien.

Se observó que la formulación de comprimido según la invención proporciona una disgregación beneficiosa en comparación con formulaciones de comprimidos tradicionales conocidos en la técnica. Sorprendentemente, se observó que era posible un tiempo de disgregación inferior a 30 segundos sin comprometer las propiedades del comprimido según la invención. Las propiedades sensoriales se vieron afectadas solo de manera insignificante o solo en menor medida por un período de disgregación tan corto. A continuación, los comprimidos de disgregación rápida según la invención pueden proporcionar un potencial alivio o un tiempo de respuesta al tratamiento relativamente rápido.

En algunas realizaciones de la invención, la composición en contacto con la saliva tiene un perfil de disgregación que varía menos del 10 % bajo una presión de compresión de 10 a 30 kN. En el presente contexto, "perfil de disgregación" pretende significar que el porcentaje en peso de pérdida total de material del comprimido durante un tiempo dado durante el uso varía menos del 10 % bajo una fuerza de formación de comprimidos de 10 a 30 kN. La medición

generalmente se realiza mientras el comprimido no está completamente "disgregado". La medición se toma mientras el comprimido está en contacto con la saliva como una medición *in vivo* según la medición descrita en los ejemplos de la invención.

5 En una realización de la invención, el uno o más disgregantes están presentes en una cantidad del 0,5 al 25 % en peso del comprimido.

10 En algunas realizaciones de la invención, el uno o más disgregantes están presentes en una cantidad del 0,5 al 20 % en peso del comprimido. En algunas realizaciones de la invención, el uno o más disgregantes están presentes en una cantidad del 0,5 al 15 % en peso del comprimido. En algunas realizaciones de la invención, el uno o más disgregantes están presentes en una cantidad del 1 al 25 % en peso del comprimido. En algunas realizaciones de la invención, el uno o más disgregantes están presentes en una cantidad del 1 al 20 % en peso del comprimido.

En una realización de la invención, el uno o más disgregantes están presentes en una cantidad del 2 al 15 % en peso del comprimido.

15 En algunas realizaciones de la invención, el uno o más disgregantes están presentes en una cantidad del 2 al 10 % en peso del comprimido. En algunas realizaciones de la invención, el uno o más disgregantes están presentes en una cantidad del 3 al 15 % en peso del comprimido. En algunas realizaciones de la invención, el uno o más disgregantes están presentes en una cantidad del 4 al 15 % en peso del comprimido. En algunas realizaciones de la invención, el uno o más disgregantes están presentes en una cantidad del 5 al 15 % en peso del comprimido.

En una realización de la invención, el uno o más disgregantes se hinchan en contacto con la saliva oral. Esto implica que el comprimido, al entrar en contacto con la saliva, se rompe en pedazos más pequeños.

20 En una realización de la invención, el uno o más disgregantes comprenden almidón. Este puede ser el caso en particular cuando se emplean sistemas de disgregantes listos para usar, tales como Pearlitol® Flash que contiene una cantidad de almidón.

En una realización de la invención, el uno o más disgregantes comprenden celulosa microcristalina.

25 En una realización de la invención, el uno o más disgregantes comprenden hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LHPC).

En una realización de la invención, el uno o más disgregantes comprenden un superdisgregante. Por "superdisgregante" el significado que se pretende es un disgregante que proporciona un efecto disgregante que es superior en comparación con un disgregante más tradicional utilizado en la fabricación de comprimidos.

30 En una realización de la invención, el uno o más disgregantes comprenden un superdisgregante en una cantidad del 2 al 15 % en peso del comprimido.

35 En algunas realizaciones de la invención, el uno o más superdisgregantes están presentes en una cantidad del 2 al 10 % en peso del comprimido. En algunas realizaciones de la invención, el uno o más superdisgregantes están presentes en una cantidad del 3 al 15 % en peso del comprimido. En algunas realizaciones de la invención, el uno o más superdisgregantes están presentes en una cantidad del 4 al 15 % en peso del comprimido. En algunas realizaciones de la invención, el uno o más superdisgregantes están presentes en una cantidad del 5 al 15 % en peso del comprimido.

En una realización de la invención, el uno o más disgregantes comprenden un superdisgregante de un polímero reticulado.

40 En una realización de la invención, el uno o más disgregantes comprenden un superdisgregante seleccionado del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato sódico de almidón y combinaciones de los mismos.

En una realización de la invención, el uno o más disgregantes comprenden polivinilpirrolidona reticulada.

En una realización de la invención, el uno o más disgregantes comprenden polivinilpirrolidona reticulada y en donde al menos el 50 % en peso de la polivinilpirrolidona reticulada tiene un tamaño de partícula inferior a 50 micrómetros.

45 En una realización de la invención, el uno o más disgregantes comprenden polivinilpirrolidona reticulada y en donde al menos el 25 % en peso de la polivinilpirrolidona reticulada tiene un tamaño de partícula inferior a 15 micrómetros.

50 En una realización de la invención, la una o más partículas de alcohol de azúcar están presentes en una cantidad de al menos el 30 % en peso del comprimido. En una realización de la invención, la una o más partículas de alcohol de azúcar están presentes en una cantidad de al menos el 40 % en peso del comprimido. En una realización de la invención, la una o más partículas de alcohol de azúcar están presentes en una cantidad de al menos el 50 % en peso del comprimido. En una realización de la invención, la una o más partículas de alcohol de azúcar están presentes en una cantidad de al menos el 60 % en peso del comprimido.

En una realización de la invención, la una o más partículas de alcohol de azúcar se seleccionan del grupo que consiste en xilitol, lactitol, sorbitol, maltitol, eritritol, isomalt y manitol, y mezclas y combinaciones de los mismos. En una realización de la invención, el uno o más alcoholes de azúcar están en forma libre.

5 En algunas realizaciones de la invención, el contenido de alcohol de azúcar en la composición es de más del 70 % en peso de la composición, tal como más del 80 % en peso de la composición.

10 El componente de alcohol de azúcar puede servir para obtener una mezcla más homogénea de cannabinoides además de los beneficios anteriormente mencionados. Sin embargo, debido a la naturaleza de los materiales, tales como las propiedades de friabilidad, en algunas realizaciones puede ser una ventaja que los materiales solo estén presentes en una cantidad menor que la cantidad de partículas de alcohol de azúcar libres. Por otro lado, puede ser una ventaja tener una cierta cantidad de materiales combinados con cannabinoides para garantizar una mezcla homogénea de los comprimidos.

Según la invención, al menos una parte del uno o más cannabinoides está asociada reversiblemente con al menos una parte de la una o más partículas de alcohol de azúcar.

15 En una realización de la invención, al menos una parte del uno o más cannabinoides está asociada reversiblemente con de 1:10 a 1:4 en peso de la una o más partículas de alcohol de azúcar. En una realización de la invención, al menos una parte del uno o más cannabinoides está asociada reversiblemente con de 1:30 a 1:2 en peso de la una o más partículas de alcohol de azúcar. En una realización de la invención, al menos una parte del uno o más cannabinoides está asociada reversiblemente con de 1:20 a 1:3 en peso de la una o más partículas de alcohol de azúcar.

20 En algunas realizaciones de la invención, al menos una parte del uno o más cannabinoides está asociada reversiblemente con de 1:15 a 1:3 en peso de la una o más partículas de alcohol de azúcar. En algunas realizaciones de la invención, al menos una parte del uno o más cannabinoides está asociada reversiblemente con de 1:20 a 1:2 en peso de la una o más partículas de alcohol de azúcar.

25 En el presente contexto, la expresión "cannabinoides asociados reversiblemente con la una o más partículas de alcohol de azúcar" o una expresión similar pretende significar que el uno o más cannabinoides están en contacto con la una o más partículas de alcohol de azúcar y no están distribuidos libremente dentro del material. Durante el almacenamiento de la composición de comprimido y durante el almacenamiento de un comprimido, el uno o más cannabinoides generalmente están asociados con la una o más partículas de alcohol de azúcar. Esto puede ser en forma de unión física, encapsulación, incorporación, disolución, interacciones químicas o similares. Sin embargo, durante el uso en la cavidad bucal en contacto con la saliva, la intención es que los cannabinoides puedan desprenderse o liberarse de la una o más partículas de alcohol de azúcar, de modo que el uno o más cannabinoides puedan dirigirse a las superficies mucosas. Por lo tanto, el significado de "reversiblemente" pretende significar que la una o más partículas de alcohol de azúcar funcionan como un medio para transportar el uno o más cannabinoides antes de su uso y para garantizar la administración del uno o más cannabinoides. Además, la una o más partículas de alcohol de azúcar pueden funcionar garantizando un microambiente que puede proporcionar una composición más estable. Además, la una o más partículas de alcohol de azúcar pueden garantizar que el uno o más cannabinoides se dirijan a su sitio de acción, es decir, la membrana mucosa.

40 En una realización de la invención, al menos una parte del uno o más cannabinoides está asociada reversiblemente con al menos una parte de la una o más partículas de alcohol de azúcar mediante aglomeración. En una realización de la invención, la aglomeración se obtiene mediante granulación en húmedo. En una realización de la invención, la aglomeración se obtiene mediante granulación en seco.

En una realización de la invención, al menos una parte del uno o más cannabinoides está asociada reversiblemente con al menos una parte de la una o más partículas de alcohol de azúcar por medio de una pluralidad de gránulos con un diámetro medio ponderado en volumen de 10-400 µm.

45 En algunas realizaciones se prefieren gránulos. Un problema común asociado con la administración transmucosa por vía bucal es la deglución debido a la secreción continua de saliva en la cavidad bucal. Para una administración óptima del fármaco, la formulación de comprimido puede permanecer preferiblemente en contacto con la mucosa oral durante un tiempo suficiente para permitir la absorción del uno o más cannabinoides. Más específicamente, las formulaciones de comprimidos preferiblemente no pueden eliminarse mediante la saliva hacia el tracto gastrointestinal si el objetivo es la absorción bucal. Sin embargo, la velocidad de disgregación o disolución de la formulación de comprimido puede preferiblemente no ser tan lenta como para provocar incomodidad o inconveniencia al usuario. Además, las formulaciones de comprimidos adecuadas pueden ser preferiblemente de tamaño pequeño y estar diseñadas de manera que la forma evite molestias al paciente durante su uso. Lo más importante es que la formulación puede diseñarse preferiblemente de modo que el cannabinoide esté en una disolución que optimice su permeación transmucosa. Estas consideraciones pueden obtenerse con una premezcla de la presente invención.

55 En una realización de la invención, al menos una parte del uno o más cannabinoides está asociada reversiblemente con al menos una parte de la una o más partículas de alcohol de azúcar por medio de una pluralidad de gránulos con un diámetro medio ponderado en volumen de 50-300 µm.

Según la invención, al menos una parte de uno o más cannabinoides está asociada reversiblemente con al menos una parte de una o más partículas de alcohol de azúcar por medio de una premezcla.

5 En el presente contexto, una "premezcla" o una expresión similar pretende significar que el uno o más cannabinoides se han mezclado con la una o más partículas de alcohol de azúcar, antes de aplicarse en la formulación de comprimido junto con la formulación de alcohol de azúcar.

10 En el presente contexto, se usa parcialmente una premezcla para asignar el uno o más cannabinoides adecuadamente al proceso de fabricación y garantizar que la uniformidad no se vea comprometida y que los cannabinoides se distribuyan adecuadamente en la mezcla. Preferiblemente, los cannabinoides se proporcionan en una premezcla con uno o más alcoholes de azúcar. Fue una sorpresa para los inventores que era importante tener una premezcla para que los cannabinoides se distribuyeran adecuadamente en el proceso de fabricación y terminar con un producto donde la uniformidad fuera constante.

Según la invención, al menos una parte del uno o más cannabinoides está asociada reversiblemente con al menos una parte de la una o más partículas de alcohol de azúcar mediante adsorción en una premezcla.

15 En una realización de la invención, al menos una parte del uno o más cannabinoides está asociada reversiblemente con al menos una parte de la una o más partículas de alcohol de azúcar mediante adsorción y en donde el uno o más cannabinoides se aplican mediante pulverización.

En una realización de la invención, las partículas comprenden uno o más disolventes de cannabinoides en los que se solvatan el uno o más cannabinoides, tales como disolventes de glicol, alcohol o alquilo o mezclas de los mismos. Este puede ser, por ejemplo, el caso cuando se aplica un cannabinoide aislado, tal como un cannabinoide aislado sólido.

20 En una realización de la invención, el uno o más disolventes de cannabinoides se seleccionan del grupo que consiste en polietilenglicol, etanol, polietilenglicoles sustituidos, monoetil éter de dietilenglicol, propilenglicol, carbonato de propileno o una mezcla de los mismos.

25 En una realización de la invención, el comprimido se comprime a una presión de más de 10 kN. En una realización de la invención, el comprimido se comprime a una presión de más de 15 kN. En una realización de la invención, el comprimido se comprime a una presión de menos de 30 kN.

En una realización de la invención, al menos una parte del uno o más cannabinoides está asociada reversiblemente con al menos una parte de la una o más partículas de alcohol de azúcar, reduciendo la compresibilidad de la composición en comparación con una composición en donde el uno o más cannabinoides no está asociado reversiblemente con al menos una parte de la una o más partículas de alcohol de azúcar.

30 En una realización de la invención, el comprimido en contacto con la saliva tiene un perfil de disgregación que varía menos del 10 % bajo una presión de compresión de 10 a 30 kN.

En una realización de la invención, el comprimido en contacto con la saliva tiene un perfil de disgregación que varía menos del 5 % bajo una presión de compresión de 10 a 30 kN.

35 En algunas realizaciones de la invención, la composición en contacto con la saliva tiene un perfil de disgregación que es sustancialmente el mismo bajo una presión de compresión de 10 a 30 kN.

40 Una de las observaciones con gran impacto de la presente invención es que la fuerza de compresión generalmente no tiene una gran influencia sobre el tiempo de disgregación de los comprimidos e incluso no sobre el tiempo de disolución de los comprimidos. El conocimiento común en la técnica de la formación de comprimidos es que la fuerza de compresión tiene una enorme influencia sobre el tiempo de disgregación y el tiempo de disolución de los comprimidos. Los inventores han descubierto que la presente formulación de cannabinoides es muy ventajosa en este aspecto.

En una realización de la invención, la razón en peso del uno o más cannabinoides con respecto a la una o más partículas de alcohol de azúcar es de 1:30 a 1:1. En una realización de la invención, la razón en peso del uno o más cannabinoides con respecto a la una o más partículas de alcohol de azúcar es de 1:20 a 1:10.

45 En una realización de la invención, el comprimido comprende además un aglutinante, tal como un aglutinante seco o húmedo.

50 En una realización de la invención, el comprimido comprende además al menos un modificador de la disolución seleccionado del grupo que consiste en goma arábiga, agar, ácido algínico o una sal del mismo, carbómero, carboximetilcelulosa, carragenano, celulosa, quitosano, copovidona, ciclodextrinas, etilcelulosa, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, inulina, metilcelulosa, pectina, poliacarbófilo o una sal del mismo, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), pululano, almidón, tragacantina, trehalosa, goma xantana y mezclas de los mismos.

En una realización de la invención, el comprimido comprende además al menos un modificador de la disolución seleccionado del grupo que consiste en ácido algínico o una sal del mismo, poliacarbófilo o una sal del mismo, goma

xantana y mezclas de los mismos.

En una realización de la invención, el comprimido comprende además al menos un modificador de la disolución seleccionado del grupo que consiste en alginato de sodio, policarbófilo de calcio, goma xantana y mezclas de los mismos.

5 En una realización de la invención, el comprimido comprende además al menos un agente viscolizante que cuando se hidrata forma un gel que tiene una carga eléctrica superficial positiva y al menos un agente viscolizante que cuando se hidrata forma un gel que tiene una carga eléctrica superficial negativa.

En una realización de la invención, el comprimido comprende además al menos un agente tamponante alcalino seleccionado del grupo que consiste en carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de potasio, carbonato de potasio y bicarbonato de potasio, y mezclas de los mismos.

10 En una realización de la invención, el comprimido comprende además al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en edulcorantes de alta intensidad, sabores, agentes quelantes, deslizantes o colorantes.

15 En una realización de la invención, el peso unitario del comprimido es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg. En una realización de la invención, el peso unitario del comprimido es de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg. Este es particularmente el caso cuando se fabrica un comprimido de un solo módulo y se aplica una carga relativamente alta de cannabinoides, como cuando el comprimido es un comprimido de disgregación rápida sin ningún módulo de pastilla.

20 En una realización de la invención, el peso unitario del comprimido es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg. En una realización de la invención, el peso unitario del comprimido es de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg. Este es particularmente el caso cuando se fabrica un comprimido de un solo módulo y se aplica una carga relativamente menor de cannabinoides, como cuando el comprimido es un comprimido de disgregación rápida sin ningún módulo de pastilla.

25 En una realización de la invención, el tamaño de partícula promedio de la composición de alcohol de azúcar es inferior a 350 micrómetros. En una realización de la invención, el tamaño de partícula promedio de la composición de alcohol de azúcar es inferior a 250 micrómetros. En una realización de la invención, el tamaño de partícula promedio de la composición de alcohol de azúcar es de al menos 100 micrómetros.

En una realización de la invención, uno o más cannabinoides están presentes en una cantidad de 0,5 a 100 mg.

30 En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides están presentes en una cantidad de 1 a 80 mg. En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides están presentes en una cantidad de 5 a 50 mg. En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides están presentes en una cantidad de 5 a 30 mg. En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides están presentes en una cantidad de 5 a 20 mg.

35 En algunas realizaciones de la invención, el peso unitario de la composición de comprimido es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg. En algunas realizaciones de la invención, el peso unitario de la composición de comprimido es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones de la invención, el peso unitario de la composición de comprimido es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 750 mg. En algunas realizaciones de la invención, el peso unitario de la composición de comprimido es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg. Este es particularmente el caso cuando se fabrica un comprimido de dos o más módulos, como cuando el comprimido comprende un módulo de disgregación rápida y un módulo de pastilla.

40 En algunas realizaciones de la invención, el uno o más cannabinoides están presentes en una cantidad de 0,1 a 400 mg. En algunas realizaciones de la invención, el uno o más cannabinoides están presentes en una cantidad de 10 a 100 mg.

45 En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides están presentes en una cantidad de 0,1 a 200 mg. En algunas otras realizaciones de la invención, el uno o más cannabinoides están presentes en una cantidad de 0,1 a 100 mg. En algunas otras realizaciones de la invención, el uno o más cannabinoides están presentes en una cantidad de 0,1 a 50 mg. En una realización de la invención, dicha comprimido comprende dichos cannabinoides en una cantidad de 0,1-30 mg, tal como 1-20 mg, tal como 5-15 mg.

En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides comprenden cannabidiol (CBD), ácido cannabidiólico (CBDA), cannabidivarina (CBDV), sales y derivados de los mismos.

En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides comprenden tetrahidrocannabinol (THC), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), tetrahidrocannabivarina (THCV), sales y derivados de los mismos.

50 En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides comprenden cannabidiol (CBD).

En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides se seleccionan del grupo que consiste en cannabidiol (CBD), ácido cannabidiólico (CBDA), tetrahidrocannabinol (THC), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabinal (CBN), cannabielsoína (CBE), iso-tetrahidrocannabinol (iso-THC),

cannabiciclol (CBL), cannabicitrán (CBT), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabícromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), monometil éter de cannabigerol (CBGM), sales de los mismos, derivados de los mismos y mezclas de cannabinoides.

5 En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides comprenden cannabidiol (CBD), ácido cannabidiólico (CBDA), cannabidivarina (CBDV), sales y derivados de los mismos. En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides comprenden CBD, sales y derivados de los mismos, incluidos análogos y homólogos. En una realización de la invención, dicho uno o más cannabinoides comprenden CBD. En una realización de la invención, dicho uno o más cannabinoides es CBD.

10 En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides comprenden tetrahidrocannabinol (THC), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), tetrahidrocannabivarina (THCV), sales y derivados de los mismos. En una realización de la invención, dicho uno o más cannabinoides comprenden tetrahidrocannabinol (THC).

Preferiblemente, THC pretende significar (-)-trans- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, es decir, (6aR,10aR)-delta-9-tetrahidrocannabinol). En una realización de la invención, dicho uno o más cannabinoides es THC.

15 En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides comprenden al menos dos cannabinoides. En una realización de la invención, dicho uno o más cannabinoides comprenden una combinación de varios cannabinoides, tales como THC y CBD. En una realización de la invención, dicho uno o más cannabinoides es una combinación de THC y CBD.

20 En una realización de la invención, la formulación de comprimido comprende sabor en una cantidad de entre el 0,01 y el 10 % en peso de la formulación de comprimido, tal como en una cantidad de entre el 0,01 y el 5 % en peso de la formulación de comprimido.

En una realización de la invención, la formulación de comprimido comprende un edulcorante de alta intensidad.

En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides están presentes en forma sólida. En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides están presentes en forma líquida o semilíquida.

25 En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides forman parte de un complejo con ciclodextrina. En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides forman parte de un complejo con ciclodextrina. Este complejo puede mejorar la liberación de cannabinoides según la presente invención. Además, el complejo puede mejorar la administración de uno o más cannabinoides a la mucosa oral.

30 En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides comprenden al menos un fitocannabinoide que forma parte de un extracto. En algunas realizaciones de la invención, se observó que los cannabinoides como parte de un extracto pueden mejorar la liberación de cannabinoides.

En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides comprenden al menos un cannabinoide aislado.

En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides se ubican en un portador proteico, tal como un portador proteico de guisante.

En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides se ubican en un portador de polímero.

35 En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides se ubican en un portador de polímero anfífilo.

En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides comprenden al menos un endocannabinoide o un compuesto similar a un endocannabinoide, tal como palmitoiletanolamida (PEA).

En una realización de la invención, el uno o más cannabinoides comprenden al menos un cannabinoide soluble en agua.

En una realización de la invención, el comprimido comprende un agente autoemulsionante.

40 En una realización de la invención, el comprimido comprende una asociación lipófila entre el uno o más cannabinoides y un ácido graso, tal como ácido oleico.

En una realización de la invención, el comprimido comprende un portador lipídico para el uno o más cannabinoides.

En una realización de la invención, el uno o más portadores lipídicos de cannabinoides comprenden uno o más terpenos.

45 En una realización de la invención, el uno o más portadores lipídicos de cannabinoides comprenden uno o más terpenos seleccionados del grupo que consiste en bisabolol, borneol, cariofileno, careno, canfeno, cineol, citronela, eucaliptol, geraniol, guaíol, humuleno, isopropiltolueno, isopulegol, linalol, limoneno, mentol, mirceno, nerolidol, ocimeno, pineno, fitol, pulegona, terpineno, terpinoleno, timol, sales de los mismos, derivados de los mismos y mezclas de terpenos.

En una realización de la invención, el comprimido se usa para el tratamiento o alivio de una afección médica.

- 5 En ciertas realizaciones de la invención, la formulación de comprimido de la presente invención puede usarse para el tratamiento o alivio de una afección médica seleccionada del grupo que consiste en dolor, epilepsia, cáncer, náuseas, inflamación, trastornos congénitos, trastornos neurológicos, infecciones bucales, dolor dental, apnea del sueño, trastornos psiquiátricos, trastornos gastrointestinales, enfermedad inflamatoria intestinal, pérdida de apetito, diabetes y fibromialgia.
- En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente.
- Si no se indica lo contrario, si el comprimido según la invención está hecho como un módulo, a diferencia de dos o más módulos, entonces el comprimido está destinado a ser un comprimido FDT. Si, por el contrario, el comprimido está hecho de más de un módulo, tal como dos módulos, tal módulo adicional está destinado a ser un módulo de "pastilla", que proporciona un tiempo de disgregación más largo en comparación con el módulo de FDT según la invención. La combinación de un módulo de "FDT" y un módulo de "pastilla" se aborda en las siguientes secciones y contribuye a otro aspecto de la invención. Un módulo de "pastilla" según la invención también puede comprender elementos de los módulos de "FDT" descritos en las secciones anteriores, pero generalmente tiene una composición diferente, lo que proporciona un tiempo de disgregación prolongado.
- 15 En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y comprende uno o más cannabinoides según la descripción anterior de elementos de FDT.
- En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y se disgrega en un período de 3 minutos o más en contacto con la saliva oral.
- 20 En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y se disgrega en un período de 4 minutos o más en contacto con la saliva oral.
- En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y comprende una composición de alcohol de azúcar según la descripción anterior de elementos de FDT.
- 25 En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y que comprende una composición de alcohol de azúcar que tiene un tamaño de partícula promedio mayor.
- En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y constituye al menos el 50 % en peso del comprimido total.
- 30 En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y constituye al menos el 60 % en peso del comprimido total.
- En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y constituye al menos el 70 % en peso del comprimido total.
- 35 En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y constituye entre el 50-90 % en peso del comprimido total.
- En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y constituye entre el 60-90 % en peso del comprimido total.
- En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y constituye entre el 70-90 % en peso del comprimido total.
- 40 En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y que tiene un peso unitario de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 950 mg.
- En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y que tiene un peso unitario de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 900 mg.
- 45 En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y que tiene un peso unitario de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 900 mg.
- En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y que tiene un peso unitario de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg.
- En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y comprende polímeros de base de goma.
- 50 En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una

composición diferente y no comprende polímeros de base de goma.

En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y se comprime junto con un comprimido FDT según la descripción anterior de elementos de FDT, para formar un comprimido integrado de dos capas.

- 5 En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y se comprime en una etapa separada antes de comprimir el comprimido FDT según la descripción anterior de los elementos de FDT.

- 10 En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y se comprime en una etapa separada con una presión más alta antes de comprimir el comprimido FDT según la descripción anterior de elementos de FDT.

En una realización de la invención, el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente y comprende cualquiera de un aglutinante, un agente de disolución, un excipiente, un agente viscolizante o un agente tamponante alcalino según la descripción anterior de elementos de FDT.

Descripción detallada de la invención

- 15 La invención se describirá ahora con más detalles con respecto a ciertos aspectos y realizaciones de la invención. Se pretende que estos aspectos y realizaciones se comprendan en conexión con el resto de la descripción, incluido el compendio de la invención y los ejemplos de la invención.

- 20 Tal como se usa en el presente documento, el término “de manera aproximada” o “aproximadamente” en referencia a un número generalmente se considera que incluye números que se encuentran dentro de un intervalo del 5 %, el 10 %, el 15 % o el 20 % en cualquier dirección (mayor o menor que) del número a menos que se indique lo contrario o sea evidente a partir del contexto (excepto cuando tal número sea inferior al 0 % o exceda el 100 % de un valor posible).

- 25 Tal como se usa en el presente documento, el término “disgregar” se refiere a una reducción de un objeto a componentes, fragmentos o partículas. El tiempo de disgregación puede medirse *in vitro* o *in vivo*. A menos que se indique lo contrario, las mediciones *in vitro* se llevan a cabo según la Farmacopea Europea 9.0, sección 2.9.1, Disgregación de comprimidos y cápsulas.

Tal como se usa en el presente documento, el término “disolver” es el proceso en donde una sustancia sólida entra en un disolvente (saliva oral) para producir una disolución. A menos que se indique lo contrario, la disolución implica una disolución completa del compuesto en cuestión.

- 30 Tal como se usa en el presente documento, el término “disgregante” se refiere a un componente que facilita la disgregación de un módulo de FDT, cuando el módulo de FDT entra en contacto con la saliva. Los disgregantes utilizables dentro del alcance de la invención pueden incluir almidón, almidón pregelatinizado, almidón modificado (incluido almidón de patata, almidón de maíz, almidón 1500, glicolato sódico de almidón y derivados de almidón), celulosa, celulosa microcristalina, alginatos, resina de intercambio iónico y superdisgregantes, tales como celulosa reticulada (como carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona (PVP) reticulada, almidón reticulado, ácido algínico reticulado, superdisgregantes naturales y silicato de calcio. Los disgregantes a menudo pueden considerarse como una medida que promueve la fragmentación del módulo en fragmentos más pequeños tras la administración para facilitar la liberación de nicotina y su eventual absorción. La crospovidona puede comprender varios grados, como Kollidon® CL-F o Kollidon® CL-SF disponible en BASF.

- 40 El término “composición de disgregante” pretende significar un volumen de materia que comprende uno o más disgregantes. La composición de disgregante puede contener otros excipientes además de los disgregantes. La composición de disgregante puede constituir disgregantes. La composición de disgregante puede constituir un tipo de disgregantes.

- 45 La composición de disgregante puede constituir dos tipos de disgregantes. La composición de disgregante puede constituir dos o más tipos de disgregantes. Preferiblemente, la composición de disgregante comprende una “porción de partículas”. Preferiblemente, la composición de disgregante es una “porción de partículas”.

- 50 El término “tamaño de partícula” se refiere a la capacidad de las partículas para moverse a través de o retenerse por orificios de tamiz de un tamaño específico. Tal como se usa en el presente documento, el término “tamaño de partícula” se refiere al tamaño de partícula promedio determinado según la Farmacopea Europea 9.1 cuando se utiliza el método de prueba 2.9.38, estimación de la distribución del tamaño de partícula mediante tamizado analítico, a menos que se mencione específicamente lo contrario.

El término “pluralidad de partículas” pretende cubrir la “población de partículas”, en el sentido de que la suma de poblaciones están cubiertas por el término “pluralidad”.

El término “porción de partículas” o términos similares pretende significar una pluralidad de partículas que

colectivamente pueden comprender una o más poblaciones de partículas.

El término "partícula" o una expresión similar pretende indicar una composición única y diferenciada de materia sólida, tal como un gránulo o elementos individuales en polvo, que tiene un tamaño determinado que puede desviarse considerablemente.

5 El término "partículas de alcohol de azúcar de DC" o una expresión similar se refiere a partículas de alcohol de azúcar de compresión directa (DC). Pueden obtenerse partículas de alcohol de azúcar de DC, por ejemplo, como partículas de alcoholes de azúcar que tienen por naturaleza grado de DC, por ejemplo sorbitol, o granulando alcohol de azúcar no DC con, por ejemplo, otros alcoholes de azúcar o aglutinantes con el fin de obtener las denominadas partículas de compresión directa (DC). Además, en el presente contexto se considera que la granulación de alcohol de azúcar no DC con agua como aglutinante da como resultado "partículas de alcohol de azúcar de DC". Esto es contrario a la expresión "partículas de alcohol de azúcar no DC" que se refiere a partículas de alcohol de azúcar no directamente comprimibles (no DC). En el presente contexto, las partículas de alcohol de azúcar no DC se refieren a partículas que no se han preprocesado mediante granulación con, por ejemplo, otros alcoholes de azúcar o aglutinantes con el fin de obtener las denominadas partículas de compresión directa (DC). Por lo tanto, las partículas de alcohol de azúcar no DC se consideran partículas que consisten en alcohol de azúcar no DC.

La expresión "composición de alcohol de azúcar" pretende significar un volumen de materia que comprende uno o más alcoholes de azúcar. La composición de disgregante puede contener otros excipientes además de alcoholes de azúcar. La composición de alcohol de azúcar puede constituir alcoholes de azúcar. La composición de alcohol de azúcar puede constituir un tipo de alcoholes de azúcar. La composición de alcohol de azúcar puede constituir dos tipos de alcoholes de azúcar. La composición de alcohol de azúcar puede constituir dos o más tipos de alcohol de azúcar. Preferiblemente, la composición de alcohol de azúcar comprende una "porción de partículas". Preferiblemente, la composición de alcohol de azúcar es una "porción de partículas".

El término "formado por compresión" o "comprimido" o "sometido a compresión" pretende significar que la composición de comprimido se prensa en un aparato de formación de comprimidos y está compuesta principalmente por materia particulada. Aunque los términos implican una etapa del método, en el presente contexto, los términos pretenden significar el comprimido resultante obtenido al comprimir una porción de partículas. Cabe señalar que un comprimido o composición comprimida que se menciona que comprende partículas eventualmente debe entenderse como partículas que se han prensado juntas en una etapa de formación de comprimidos.

En un aspecto de la invención, el "comprimido" pretende significar un "comprimido de disgregación rápida" ("FDT"), o una expresión similar, tal como "comprimido de disgregación oral" ("ODT"). A menos que se indique lo contrario, si el comprimido según la invención está hecho como un módulo, a diferencia de dos o más módulos, entonces el comprimido está destinado a ser un comprimido FDT. Si, por el contrario, el comprimido está hecho de más de un módulo, tal como dos módulos, tal módulo adicional está destinado a ser un módulo de "pastilla", que proporciona un tiempo de disgregación más largo en comparación con el módulo de FDT según la invención. La combinación de un módulo de "FDT" y un módulo de "pastilla" contribuye a otro aspecto de la invención. Un módulo de "pastilla" según la invención también puede comprender elementos de los módulos de "FDT", pero generalmente tiene una composición diferente, lo que proporciona un tiempo de disgregación prolongado.

El término "pastilla" pretende cubrir que una "composición de pastilla" se ha "comprimido" en un "módulo de pastilla". En el presente contexto, un "módulo de pastilla" o una expresión similar pretende significar que el módulo, durante su uso en la cavidad bucal, está destinado a chuparse o lamerse. Al término "pastilla" se le da el significado habitual en la técnica de las pastillas. La intención es que el módulo de pastilla no pueda masticarse. La intención también es que el módulo de FDT no pueda masticarse. Generalmente, el "módulo de pastilla" de la presente invención puede disgregarse al chuparse o lamerse en minutos, a diferencia de segundos para los comprimidos de disgregación oral (ODT) o los comprimidos de disgregación rápida (FDT). Por lo tanto, la intención es que el "módulo de pastilla" suministre el uno o más cannabinoides durante un período de tiempo más largo que el módulo de FDT, si el comprimido se fabrica como una combinación de los dos módulos.

Generalmente se pretende que el término "módulo" esté compuesto por una composición de materia con sustancialmente las mismas características en todo el módulo. Por lo tanto, si están presentes dos módulos, entonces los dos módulos son diferentes en composición y generalmente tienen dos características diferentes en cada módulo. En el presente contexto, si sólo está presente un módulo, entonces este módulo se considera un comprimido FDT. Por otro lado, si están presentes dos módulos, entonces el comprimido está compuesto por un comprimido FDT o un módulo de comprimido FDT fusionado con un comprimido de pastilla o módulo de pastilla. El término "fusionado" pretende significar que el comprimido se junta mediante fuerza de compresión. Normalmente, si están presentes dos módulos, el módulo de pastilla se fabrica como primer módulo y el módulo de FDT se fabrica como segundo módulo. El comprimido puede estar compuesto por más de dos módulos. En determinadas realizaciones, el módulo de pastilla puede sustituirse por un módulo de base de goma. En el presente contexto, la invención proporciona una atractiva administración bifásica de enmascaramiento, incluso si la administración de nicotina es "monofásica".

La expresión "un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente" o expresiones similares pretende significar que este módulo adicional se distingue del módulo de FDT en el sentido de que la composición del

módulo es sustancialmente diferente del módulo de FDT, tal como con respecto al tiempo de disgregación.

5 El término "composición de cannabinoides" pretende significar un volumen de materia que comprende uno o más cannabinoides. La composición de cannabinoides puede contener otros componentes además de los cannabinoides. La composición de cannabinoides puede constituir cannabinoides. La composición de cannabinoides puede constituir un tipo de cannabinoides. La composición de cannabinoides puede constituir dos tipos de cannabinoides. La composición de cannabinoides puede constituir dos o más tipos de cannabinoides.

El término "peso de la composición de comprimido" o una expresión similar que signifique lo mismo se define en el presente contexto como el peso de la composición de comprimido, sin incluir el peso de un recubrimiento exterior, tal como un recubrimiento duro, un recubrimiento blando y similares.

10 Por la frase "textura" se entiende una medida cualitativa de las propiedades de la composición de comprimido o comprimido y de la sensación general en la boca experimentada por el usuario durante su uso. Por tanto, el término "textura" abarca cantidades medibles tales como la dureza, así como parámetros más subjetivos relacionados con la sensación experimentada por un usuario.

15 El término "uso *in vivo*" pretende significar que el sistema de composición de comprimido lo utiliza un sujeto humano en una configuración experimental de personas de prueba entrenadas según principios estadísticos y que o bien la saliva del sujeto humano está sujeta a mediciones o bien la composición de comprimido está sujeta a mediciones.

El término "liberación *in vivo*" o "prueba de liberación *in vivo*" o expresiones similares pretenden significar que la composición de comprimido se somete a prueba tal como se describe en los ejemplos.

20 El término "liberación *in vitro*" o "prueba de liberación *in vitro*" o expresiones similares pretenden significar que la composición de comprimido se somete a prueba según los ejemplos.

El término "liberación" en el presente contexto pretende significar en condiciones "*in vitro*" a menos que se indique lo contrario. En particular, se pretende que la "velocidad de liberación" durante un determinado período de tiempo signifique la cantidad en porcentaje de cannabinoides que se libera durante el período.

25 El término "liberación sostenida" o "liberación prolongada" pretende significar en el presente documento liberación prolongada en el tiempo. El término "liberación rápida" o "liberación veloz" o "alta liberación" pretende en el presente documento significar un contenido superior liberado durante un período de tiempo determinado. El término "liberación controlada" pretende significar una liberación de una sustancia de una composición de comprimido con la ayuda del uso activo de la composición de comprimido en la cavidad bucal del sujeto, mediante el cual el uso activo controla la cantidad de sustancia liberada.

30 El término "administración a la mucosa oral" o una expresión similar pretende significar que la composición de comprimido se somete a prueba según los ejemplos.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "agente tamponante" se usa indistintamente con "tampón" y se refiere a agentes para obtener una disolución tampón. Los agentes tamponantes incluyen agentes tamponantes ácidos, es decir, para obtener una disolución tampón con un pH ácido, y agentes tamponantes alcalinos, es decir, para obtener una disolución tampón con un pH alcalino.

Un "agente autoemulsionante" es un agente que formará una emulsión cuando se le presente una fase alterna con un requerimiento mínimo de energía. Por el contrario, un agente emulsionante, a diferencia de un agente autoemulsionante, requiere energía adicional para formar una emulsión.

40 En una realización de la invención, la composición de comprimido comprende componentes adicionales de la composición de comprimido seleccionados del grupo que consiste en sabores, aglutinantes secos, coadyuvantes para la formación de comprimidos, agentes antiaglomerantes, emulsionantes, antioxidantes, potenciadores, mucoadhesivos, potenciadores de la absorción, edulcorantes de alta intensidad, suavizantes, colorantes, principios activos, polisacáridos no digeribles solubles en agua, polisacáridos insolubles en agua o cualquier combinación de los mismos.

45 En realizaciones en donde la pastilla comprende cargas, pueden usarse diferentes cargas. Puede usarse celulosa microcristalina como carga en algunas realizaciones de la invención. Ejemplos de cargas utilizables incluyen carbonato de magnesio y calcio, sulfato de sodio, piedra caliza molida, compuestos de silicato tales como silicato de magnesio y aluminio, caolín y arcilla, óxido de aluminio, óxido de silicio, talco, óxido de titanio, fosfatos de mono, di y tri-calcio, polímeros de celulosa, tales como madera, polímeros de almidón, fibras y combinaciones de los mismos.

50 Ejemplos de disgregantes utilizables incluyen almidón, almidón pregelatinizado, almidón modificado (incluido almidón de patata, almidón de maíz, almidón 1500, glicolato sódico de almidón y derivados de almidón), celulosa, celulosa microcristalina, alginatos, resina de intercambio iónico y superdisgregantes, tales como crospovidona, croscarmelosa sódica y glicolato sódico de almidón, celulosa reticulada (tal como carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona (PVP) reticulada, almidón reticulado, ácido algínico reticulado, superdisgregantes naturales y silicato de calcio, y combinaciones de los mismos.

Los edulcorantes de alta intensidad utilizables incluyen, pero no se limitan a, sucralosa, aspartamo, sales de acesulfamo, tales como acesulfamo potásico, alitamo, sacarina y sus sales, ácido ciclámico y sus sales, glicirricina, dihidrochalconas, taumatina, monelina, esteviósido y similares, solos o en combinación.

5 Los sabores utilizables incluyen almendra, amaretto de almendra, manzana, crema bávara, cereza negra, semilla de sésamo negro, arándano, azúcar moreno, chicle, caramelo duro, capuchino, caramelo, capuchino de caramelo, tarta de queso (corteza Graham), canela en polvo, algodón de azúcar, caramelo de algodón de circo, clavo, coco, café, café claro, chocolate doble, Red Bull, galleta Graham, jugo de uva, manzana verde, ponche hawaiano, miel, ron jamaicano, bourbon de Kentucky, kiwi, koolada, limón, lima limón, tabaco, jarabe de arce, cereza marrasquino, malvavisco, mentol, chocolate con leche, moca, Mountain Dew, mantequilla de cacahuete, nuez pecana, menta, frambuesa, plátano, 10 plátano maduro, cerveza de raíz, RY 4, menta verde, fresa, crema dulce, tartas dulces, edulcorante, almendra tostada, tabaco, mezcla de tabaco, helado de vainilla, magdalena de vainilla, remolino de vainilla, vainillina, gofre, gofre belga, sandía, crema batida, chocolate blanco, gaulteria, amaretto, crema de plátano, nuez negra, mora, mantequilla, ron de mantequilla, cereza, chocolate con avellanas, rollo de canela, cola, crema de menta, ponche de huevo, toffe inglés, guayaba, limonada, regaliz, arce, virutas de chocolate con menta, crema de naranja, melocotón, piña colada, piña, 15 ciruela, granada, praliné y nata, regaliz rojo, caramelo de agua salada, plátano fresa, kiwi fresa, ponche tropical, tutti frutti, vainilla o cualquier combinación de los mismos.

Los agentes tamponantes utilizables incluyen carbonato, incluido monocarbonato, bicarbonato y sesquicarbonato, glicerinato, fosfato, glicerofosfato, acetato, gliconato o citrato de un metal alcalino, amonio, tampón tris, aminoácidos y mezclas de los mismos. También puede usarse un tampón encapsulado como Effersoda.

20 En algunas realizaciones, el agente tamponante comprende carbonato de sodio y bicarbonato de sodio, por ejemplo, en una razón en peso de entre 5:1 y 2,5:1, preferiblemente en una razón en peso de entre 4,1:1 y 3,5:1.

Puede usarse dióxido de silicio como deslizante. También pueden usarse otros deslizantes utilizables para la formulación dentro del alcance de la invención. Como lubricante puede usarse estearato de magnesio y/o 25 estearilfumarato de sodio. También pueden usarse otros lubricantes utilizables para la formulación dentro del alcance de la invención.

Dentro del alcance de la invención pueden usarse sistemas listos para usar. Normalmente, tales sistemas listos para usar pueden, por ejemplo, sustituir a la carga, disgregante, deslizante o similar por una sola mezcla en polvo. Los sistemas listos para usar adecuados para este propósito incluyen, pero no se limitan a, Pearlitol® Flash (Roquette), Pharmaburst® 500 (SPI Pharma), Ludiflash® (BASF), ProSolV® (JRS Pharma), ProSolV® EasyTab (JRS Pharma), F-Melt® (Fuji Chemical), SmartEx50® o SmartEx100® (Shin Etsu/Harke Pharma). El uso de sistemas listos para usar que 30 comprendan un disgregante puede ser especialmente ventajoso.

En particular, incluir un disgregante puede influir significativamente en el tiempo de disgregación, sujeto a la composición total del segundo módulo. Además, variando la cantidad y el tipo de disgregante, puede ajustarse 35 adicionalmente el tiempo de disgregación. Por ejemplo, si se desea que la segunda capa tenga un tiempo de disgregación más bajo, puede aumentarse el contenido porcentual de disgregante y/o puede intercambiarse al menos parcialmente el tipo de disgregante por un disgregante más eficaz.

Además, disminuir el tamaño de partícula del disgregante tiende a disminuir el tiempo de disgregación, probablemente debido a una razón de área superficial con respecto a volumen aumentada.

40 Además, la fuerza de compresión utilizada para prensar el segundo módulo se correlaciona significativamente con la dureza obtenida del segundo módulo, de modo que una fuerza de compresión elevada normalmente aumenta la dureza del segundo módulo obtenido. Ajustando la dureza de un segundo módulo, también puede influirse en el tiempo de disgregación, de modo que una dureza reducida normalmente da un tiempo de disgregación más corto. En este caso se ha observado para varias composiciones que aplicando la fuerza de compresión correcta puede lograrse un tiempo de disgregación inferior a 60 segundos tras la administración oral, mientras que una fuerza de compresión 45 demasiado alta puede dar como resultado un tiempo de disgregación más largo, superior a 60 segundos. A este respecto, se observa que la fuerza de compresión umbral puede variar significativamente, dependiendo de otros parámetros, tales como la composición general, el contenido y el tipo de disgregante, etc. Cuando, por ejemplo, una determinada configuración da como resultado una disgregación demasiado lenta, una forma adicional de ajuste puede ser reemplazar un disgregante regular por un superdisgregante, es decir, que facilite la disgregación de una manera 50 más eficiente.

Normalmente, la formulación del módulo de FDT puede comprender componentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes a granel, cargas, sistemas listos para usar, sabores, aglutinantes secos, disgregantes, a continuación en el presente documento superdisgregantes, coadyuvantes para la formación de comprimidos, agentes antiaglomerantes, emulsionantes, antioxidantes, potenciadores, potenciadores de la absorción, agentes tamponantes, 55 edulcorantes de alta intensidad, colorantes, deslizantes, lubricantes o cualquier combinación de los mismos. Los potenciadores de la absorción pueden incluir, por ejemplo, agentes reguladores del pH, como agentes tamponantes y mucoadhesivos.

Puede usarse manitol como alcohol de azúcar en el módulo de pastilla y en el módulo de FDT. Los grados de manitol

- particularmente preferidos incluyen manitol 100 SD, manitol 150 SD o manitol 200 SD disponibles comercialmente de Roquette con diferentes tamaños de partícula promedio. Otros alcoholes de azúcar utilizables para su uso en el módulo de pastilla pueden incluir sorbitol, eritritol, xilitol, maltitol, lactitol e isomaltosa. De estos se prefieren particularmente isomaltosa, eritritol y sorbitol. Otros alcoholes de azúcar utilizables para su uso en el módulo de FDT pueden incluir sorbitol, eritritol, xilitol, maltitol, lactitol e isomaltosa. El disgregante en el módulo de FDT puede ser, por ejemplo, un disgregante a base de almidón. En realizaciones de la invención, el disgregante puede suministrarse como parte de un sistema listo para usar, por ejemplo, Perlitol® Flash de Roquette, un producto a base de manitol que comprende aproximadamente un 17 % en peso de disgregante. Ejemplos de otros sistemas utilizables listos para usar incluyen, por ejemplo, Farmaburst® 500 (SPI Pharma), Ludiflash® (BASF), ProSolv® (JRS Pharma), ProSolv® EasyTab (JRS Pharma), F-Melt® (Fuji Chemical), SmartEx50® o SmartEx100® (Shin Etsu/Harke Pharma).
- Se usa Perlitol® Flash que comprende aproximadamente un 17 % en peso de disgregante de almidón. Ejemplos de otros sistemas listos para usar utilizables incluyen, por ejemplo, Farmaburst® 500 (SPI Pharma), Ludiflash® (BASF), ProSolv® (JRS Pharma), ProSolv® EasyTab (JRS Pharma), F-Melt® (Fuji Chemical), SmartEx50® o SmartEx100® (Shin Etsu/Harke Pharma).
- Los edulcorantes de alta intensidad (HIS) preferidos pueden ser, por ejemplo, sucralosa, acesulfamo potásico y mezclas de los mismos. También pueden usarse dentro del alcance de la invención otros edulcorantes de alta intensidad, tales como aspartamo, sales de acesulfamo, tales como acesulfamo potásico, alitamo, sacarina y sus sales, ácido cicláamico y sus sales, glicirricina, dihidrochalconas, taumatina, monelina, esteviósido, solos o en combinación.
- En las formulaciones anteriores pueden usarse como sabor mentol, menta y mezclas de los mismos. También pueden usarse otros sabores dentro del alcance de la invención.
- Puede usarse carbonato de sodio como tampón. Tampones utilizables adicionales incluyen otros carbonatos, incluidos monocarbonatos, bicarbonatos y sesquicarbonatos, glicerinato, fosfato, glicerofosfato, acetato, gliconato o citrato de un metal alcalino, amonio, tampón tris, aminoácidos y mezclas de los mismos.
- En lo anterior se usa MgSt (estearato de magnesio) como lubricante. También pueden utilizarse dentro del alcance de la invención otros lubricantes, tales como estearilfumarato de sodio.
- Según realizaciones de la invención, los emulsionantes pueden seleccionarse del grupo que consiste en éster de sacarosa de ácidos grasos (tales como monoestearato de sacarosa), ésteres o éteres de polietilenglicol (PEG) (tales como glicéridos de caprilcaproil macrogol-8 y glicéridos de lauroil macrogol-32), mono y diglicéridos de ácidos grasos (tales como monoestearato de glicerol, monolaurato de glicerol, éster de behenato de glicerilo), ésteres de ácido acético de mono y diglicéridos de ácidos grasos (Acetem), ésteres alquílicos de polioxietileno, éster diacetiltartárico de monoglicéridos, monoglicéridos lactilados, glicerofosfolípidos (tales como lecitina), poloxámero (copolímero de bloque no iónico de óxido de etileno y óxido de propileno), ciclodextrinas, ésteres de ácidos grasos de sorbitol (tales como monolaurato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, triestearato de sorbitán, polisorbatos). Los emulsionantes autoemulsionantes pueden ser fosfolípidos (lecitina), polisorbatos (polisorbato 80).
- El SEDDS (sistema de administración de fármacos autoemulsionante) puede consistir en cápsulas duras o blandas llenas de un líquido o gel que consiste en autoemulsionantes, uno o más cannabinoides, aceite (para disolver los cannabinoides) y un tensioactivo. El SEDDS puede comprender una mezcla de autoemulsionantes, uno o más cannabinoides, aceite (para disolver los cannabinoides) y un tensioactivo. El SEDDS puede comprender gránulos que comprenden autoemulsionantes, uno o más cannabinoides, aceite (para disolver los cannabinoides), uno o más tensioactivos, disolvente y codisolventes. Tras el contacto con el líquido gástrico, los SEDDS se emulsionan espontáneamente debido a la presencia de tensioactivos. Sin embargo, muchos tensioactivos se basan en lípidos e interactúan con lipasas en el TGI (tracto gastrointestinal). Esto puede conducir a una capacidad reducida de los tensioactivos a base de lípidos para emulsionar el uno o más cannabinoides, así como el portador de aceite, reduciendo ambos la biodisponibilidad.
- En el presente contexto, el SEDDS es una forma de dosificación sólida o líquida que comprende una fase oleosa, un tensioactivo y opcionalmente un cotensioactivo, caracterizada principalmente porque dicha forma de dosificación puede formar una emulsión de aceite en agua espontáneamente en la cavidad bucal o a temperatura ambiente (refiriéndose generalmente a la temperatura corporal, concretamente 37 °C) con agitación suave. Cuando un SEDDS entra en la cavidad bucal, inicialmente se autoemulsiona como gotitas de emulsión y se dispersa rápidamente por toda la cavidad bucal, reduciendo así la irritación causada por el contacto directo del fármaco con la membrana mucosa de la cavidad bucal. En la cavidad bucal, la estructura de las micropartículas de la emulsión cambiará o se destruirá. Las micropartículas resultantes de un nivel micrométrico o nanométrico pueden penetrar en la membrana mucosa de la cavidad bucal y las gotas de aceite digeridas entran en la circulación sanguínea, mejorando de ese modo significativamente la biodisponibilidad del fármaco.
- Particularmente con respecto al SEDDS, la formulación de la presente invención puede proporcionar algunos beneficios claros, permitiendo una mayor carga de cannabinoides y al mismo tiempo ofreciendo propiedades sensoriales mejoradas de la formulación durante su uso. También están presentes otras ventajas. En comparación con las formulaciones de la técnica anterior, se cree que la combinación del componente donde el uno o más

cannabinoides están asociados y la composición que comprende una o más partículas de alcohol de azúcar proporciona los beneficios de la presente invención tanto con respecto a la carga de cannabinoides como a propiedades sensoriales mejoradas, como menos notas desagradables.

5 En una realización de la invención, el uno o más autoemulsionantes se seleccionan del grupo que consiste en aceite de ricino PEG-35, oleoilglicéridos de PEG-6, linoleoilglicéridos de PEG-6, glicérido caprílico/cáprico de PEG-8, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán, monoestearato de polioxietileno (60) sorbitán, monooleato de polioxietileno (80) sorbitán, glicéridos de lauroilpolioxil-32, glicéridos de estearoilpolioxil-32, estearato de polioxil-32, monolaurato de propilenglicol, dilaurato de propilenglicol, y mezclas y combinaciones de los mismos.

10 Según realizaciones de la invención, los sabores pueden seleccionarse del grupo que consiste en coco, café, chocolate, vainilla, pomelo, naranja, lima, mentol, regaliz, aroma de caramelo, aroma de miel, cacahuete, nuez, anacardo, avellana, almendras, piña, fresa, frambuesa, frutas tropicales, cerezas, canela, menta, gaulteria, hierbabuena, eucalipto y menta, esencias de frutas tales como manzana, pera, melocotón, fresa, albaricoque, frambuesa, cereza, piña y esencia de ciruela. Los aceites esenciales incluyen menta, hierbabuena, mentol, eucalipto, aceite de clavo, aceite de laurel, anís, tomillo, aceite de hoja de cedro, nuez moscada y aceites de las frutas mencionadas anteriormente.

20 Las ceras de petróleo ayudan en el curado de la composición de comprimido terminada preparada a partir de la composición de comprimido, así como mejoran la vida útil y la textura. El tamaño de los cristales de cera influye en la liberación del sabor. Las ceras con alto contenido de isoalcanos tienen un tamaño de cristal más pequeño que las ceras con alto contenido de alcanos normales, especialmente aquellas con alcanos normales con un número de carbonos inferior a 30. El tamaño de cristal más pequeño permite una liberación más lenta del sabor ya que hay más obstáculos para el escape del sabor de esta cera frente a una cera que tiene tamaños de cristal más grandes.

La cera de petróleo (parafina refinada y cera microcristalina) y la cera de parafina se componen principalmente de alcanos normales de cadena lineal e isoalcanos ramificados. La razón de alcanos normales con respecto a isoalcanos varía.

25 Puede aplicarse celulosa microcristalina en varios grados, como Avicel® PH-101, Avicel® PH-102 o Avicel® PH-105 disponible comercialmente de FMC.

Los antioxidantes prolongan la vida útil y el almacenamiento de la composición de comprimido, la composición de comprimido terminada o sus respectivos componentes, incluidas las grasas y los aceites aromatizantes.

30 Los antioxidantes adecuados para su uso en la composición de comprimido incluyen hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), betacarotenos, tocoferoles, acidulantes tales como vitamina C (ácido ascórbico o sales correspondientes (ascorbatos)), galato de propilo, catequinas, otros tipos sintéticos y naturales o mezclas de los mismos.

35 Componentes adicionales de la composición de comprimido, que pueden incluirse en la composición de comprimido según la presente invención, incluyen tensioactivos y/o solubilizantes. Como ejemplos de tipos de tensioactivos que van a utilizarse como solubilizantes en una composición de comprimido según la invención, se hace referencia a H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfstoffe für Pharmacie, Kosmetik und Angrenzende Gebiete, páginas 63-64 (1981) y las listas de emulsionantes alimentarios autorizados de cada país. Pueden utilizarse solubilizantes aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Los solubilizantes adecuados incluyen lecitina, estearato de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, sales de ácidos grasos, ésteres de ácido mono y diacetiltartárico de mono y diglicéridos de ácidos grasos comestibles, ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos de ácidos grasos comestibles, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, ésteres de poliglicerol de ácidos grasos, ésteres de poliglicerol de ácido de aceite de ricino interesterificado (E476), estearoilatilato de sodio, laurilsulfato de sodio y ésteres de sorbitán de ácidos grasos y aceite de ricino hidrogenado polioxietilado (por ejemplo, el producto comercializado con el nombre comercial CREMOPHOR®), copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo, productos comercializados con los nombres comerciales PLURONIC® y POLOXAMER®), éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, ésteres de ácidos grasos de sorbitán y ésteres de ácido esterárico de polioxietileno.

40 Solubilizantes particularmente adecuados son estearatos de polioxietileno, tales como, por ejemplo, estearato de polioxietileno (8) y estearato de polioxietileno (40), los ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán comercializados con el nombre comercial TWEEN®, por ejemplo TWEEN® 20 (monolaurato), TWEEN® 80 (monooleato), TWEEN® 40 (monopalmitato), TWEEN® 60 (monoestearato) o TWEEN® 65 (triestearato), ésteres de ácido mono y diacetiltartárico de mono y diglicéridos de ácidos grasos comestibles, ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos de ácidos grasos comestibles, estearoilatilato de sodio, laurilsulfato de sodio, aceite de ricino hidrogenado polioxietilado, copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno y éter de alcohol graso de polioxietileno. El solubilizante puede ser un compuesto único o una combinación de varios compuestos. En presencia de un principio activo, tal como uno o más cannabinoides incluidos, la composición de comprimido también puede comprender preferiblemente un portador conocido en la técnica de composición de comprimidos y principios activos. Un solubilizante adicional muy adecuado es el poloxámero F68.

También pueden usarse agentes edulcorantes artificiales de alta intensidad según realizaciones preferidas de la

invención. Los edulcorantes de alta intensidad preferidos incluyen, pero no se limitan a, sucralosa, aspartamo, sales de acesulfamo, alitamo, neotamo, sacarina y sus sales, ácido ciclámico y sus sales, glicirricina, dihidrochalconas, taumatina, monelina, extracto de fruta del monje, advantamo, estevióside y similares, solos o en combinación.

5 Para proporcionar un dulzor y una percepción del sabor más duraderos, puede ser deseable encapsular o controlar de otro modo la liberación de al menos una parte de los edulcorantes artificiales.

Pueden usarse técnicas tales como granulación en húmedo, granulación con cera, secado por pulverización, enfriamiento por pulverización, recubrimiento en lecho fluido, conservación, encapsulación en células de levadura y extrusión de fibras para lograr las características de liberación deseadas. La encapsulación de agentes edulcorantes también puede proporcionarse usando otro componente de la composición de comprimido, tal como un compuesto resinoso.

10 El nivel de uso del edulcorante de alta intensidad variará considerablemente y dependerá de factores tales como la potencia del edulcorante, la velocidad de liberación, el dulzor deseado del producto, el nivel y tipo de sabor utilizado y consideraciones de costes. Por tanto, el nivel activo de edulcorante artificial puede variar desde aproximadamente el 0,001 hasta aproximadamente el 8 % en peso (preferiblemente desde aproximadamente el 0,02 hasta aproximadamente el 8 % en peso). Cuando se incluyen portadores usados para la encapsulación, el nivel de uso del
15 edulcorante de alta intensidad encapsulado será proporcionalmente mayor.

Una composición de comprimido y/o composición de pastilla puede incluir, si se desea, una o más cargas/texturizantes que incluyen, como ejemplos, carbonato de magnesio y calcio, sulfato de sodio, piedra caliza molida, compuestos de silicato tales como silicato de magnesio y aluminio, caolín y arcilla, óxido de aluminio, óxido de silicio, talco, óxido de titanio, fosfatos de mono, di y tricalcio, polímeros de celulosa, tales como madera, y combinaciones de los mismos.
20 Según una realización de la invención, una carga/texturizante preferido es el carbonato de calcio.

Dentro del alcance de la presente invención, pueden aplicarse varios componentes de composiciones de comprimidos bien conocidos en la técnica. Tales componentes comprenden, pero no se limitan a, ceras, grasas, suavizantes, cargas, edulcorantes a granel, aromas, antioxidantes, emulsionantes, agentes colorantes, agentes aglutinantes y acidulantes.

25 En una realización de la invención, los componentes solubles en agua comprenden al menos un alcohol de azúcar. El al menos un alcohol de azúcar puede seleccionarse del grupo que consiste en xilitol, sorbitol, manitol, maltitol, isomaltitol, isomaltosa, eritritol, lactitol, maltodextrina, hidrolizados de almidón hidrogenado y combinaciones de los mismos.

En un aspecto de la invención, el alcohol de azúcar de la invención puede reemplazarse por uno o más azúcares, tales como un azúcar seleccionado del grupo que consiste en dextrosa, sacarosa, maltosa, fructosa, lactosa y combinaciones de los mismos.

30 Los edulcorantes de azúcar generalmente incluyen, pero no se limitan a, componentes que contienen sacáridos, tales como sacarosa, dextrosa, maltosa, sacarosa, lactosa, sorbosa, dextrina, trehalosa, D-tagatosa, azúcar invertido seco, fructosa, levulosa, galactosa, sólidos de jarabe de maíz, jarabe de glucosa, jarabe de glucosa hidrogenado y similares, solos o en combinación. Estos edulcorantes de azúcar también pueden incluirse como humectantes.

35 El comprimido según la invención se fabrica aplicando presión a un contenido de partículas mediante medios de compresión adecuados. Luego, las partículas o el polvo se prensan hasta formar un comprimido compacto y coherente. Las partículas pueden comprender, por ejemplo, las denominadas partículas primarias o partículas primarias agregadas. Cuando se prensan, se establecen enlaces entre las partículas o gránulos, confiriendo de ese modo una cierta resistencia mecánica al comprimido prensado.

40 Cabe señalar que los términos introducidos anteriormente: polvo, partículas primarias y partículas primarias agregadas pueden ser algo engañosos en el sentido de que la diferencia entre partículas primarias y partículas primarias agregadas a menudo puede considerarse de manera diferente dependiendo de los antecedentes del usuario. Algunos pueden, por ejemplo, considerar un edulcorante, como sorbitol, como una partícula primaria a pesar del hecho de que el sorbitol, debido al preprocesamiento típico que se realiza sobre el sorbitol cuando se suministra al cliente, debería considerarse más bien como algún tipo de partículas primarias agregadas. La definición adoptada en la descripción
45 de esta invención es que las partículas primarias agregadas se refieren a macropartículas que comprenden partículas primarias más o menos preprocesadas.

50 Cuando se aplica presión a las partículas, el volumen a granel se reduce y la cantidad de aire disminuye. Durante este proceso se consume energía. A medida que las partículas se acercan entre sí durante el proceso de reducción de volumen, pueden establecerse enlaces entre las partículas o gránulos. La formación de enlaces está asociada con una reducción de la energía del sistema a medida que se libera energía. La reducción de volumen tiene lugar mediante varios mecanismos y pueden establecerse diferentes tipos de enlaces entre las partículas o gránulos dependiendo de la presión aplicada y de las propiedades de las partículas o gránulos. Lo primero que sucede cuando se prensa un polvo es que las partículas se reorganizan bajo presiones de compactación bajas para formar una estructura de empaquetamiento más compacta. Las partículas con forma regular parecen experimentar una reorganización más
55 fácilmente que las de forma irregular. A medida que aumenta la presión, se evita una mayor reordenación y se obtiene una reducción de volumen posterior mediante deformación plástica y elástica y/o fragmentación de las partículas de comprimido. Es probable que las partículas frágiles experimenten fragmentación, es decir, rotura de las partículas

originales en unidades más pequeñas. La deformación plástica es un proceso irreversible que resulta en un cambio permanente de la forma de las partículas, mientras que las partículas recuperan su forma original después de la deformación elástica. Evidentemente, puede producirse tanto deformación plástica como elástica al comprimir una composición de comprimido.

- 5 Mediante el método de la invención, es posible formar comprimidos de una o varias capas, tales como comprimidos de dos capas o comprimidos de tres capas.

A lo largo de los años se han realizado varios estudios de los tipos de enlace en comprimidos prensados, normalmente en el contexto de productos farmacéuticos, y se han proporcionado varias técnicas para obtener comprimidos prensados a partir de los polvos disponibles. Tales estudios se han centrado bastante en lo que sucede cuando se realiza la reducción de volumen y cómo puede optimizarse el producto final para el propósito determinado. Por ejemplo, se han realizado varios refinamientos con respecto a los comprimidos prensados añadiendo, por ejemplo, aglutinantes en las materias primas de los comprimidos con el fin de obtener una resistencia suficiente para el comprimido prensado final manteniendo al mismo tiempo propiedades aceptables, por ejemplo, con respecto a la liberación.

15 Según la invención, la composición de comprimido formado por compresión según la invención puede comprender de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 75 % en peso de un recubrimiento exterior aplicado sobre el centro de la composición de comprimido. Por tanto, los tipos de recubrimiento adecuados incluyen recubrimientos duros, recubrimientos de película y recubrimientos blandos de cualquier composición, incluidos los utilizados actualmente en el recubrimiento de composiciones de comprimidos formados por compresión.

20 Un tipo de recubrimiento exterior actualmente preferido es un recubrimiento duro, término que se utiliza en el significado convencional de ese término, incluidos recubrimiento de azúcar y recubrimientos libres de azúcar (o sin azúcar) y combinaciones de los mismos. El objetivo del recubrimiento duro es obtener una capa dulce y crujiente, que sea apreciada por el consumidor y que además pueda proteger los centros de la composición de comprimido por diversos motivos. En un proceso típico para proporcionar a los centros de la composición de comprimido un recubrimiento protector de azúcar, los centros de la composición de comprimido se tratan sucesivamente en un equipo de recubrimiento adecuado con disoluciones acuosas de azúcar cristizable tal como sacarosa o dextrosa, que, dependiendo de la etapa de recubrimiento alcanzada, pueden contener otros componentes funcionales, por ejemplo cargas, agentes aglutinantes, colorantes, etc. En el presente contexto, el recubrimiento de azúcar puede contener compuestos funcionales o activos adicionales, incluidos compuestos aromatizantes y/o compuestos activos.

30 En un proceso de recubrimiento duro típico, como se describirá en detalle a continuación, se aplica una suspensión que contiene azúcar cristizable y/o poliol sobre los centros de la composición de comprimido y el agua que contiene se evapora soplando con aire. Este ciclo debe repetirse varias veces, normalmente de 3 a 80 veces, para alcanzar el hinchamiento requerido. El término "hinchamiento" se refiere al aumento de peso o grosor de los productos, considerado al final de la operación de recubrimiento en comparación con el comienzo, y en relación con el peso o grosor final de los productos recubiertos. Según la presente invención, la capa de recubrimiento constituye de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 75 % en peso del elemento de composición de comprimido terminado, tal como de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 60 % en peso, incluido de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 50 % en peso.

40 En realizaciones útiles adicionales, el recubrimiento exterior del elemento de composición de comprimido de la invención es un elemento que se somete a un proceso de recubrimiento de película y que, por lo tanto, comprende uno o más agentes poliméricos formadores de película y opcionalmente uno o más compuestos auxiliares, por ejemplo plastificantes, pigmentos y opacificantes. Un recubrimiento de película es un recubrimiento delgado a base de polímero aplicado a un centro de la composición de comprimido de cualquiera de las formas anteriores. El grosor de tal recubrimiento suele estar entre 20 y 100 μm .

45 Generalmente, el recubrimiento de película se obtiene haciendo pasar los centros de la composición de comprimido a través de una zona de pulverización con gotitas atomizadas de los materiales de recubrimiento en un vehículo de disolvente acuoso u orgánico adecuado, después de lo cual el material que se adhiere a los centros de la composición de comprimido se seca antes de que se reciba la siguiente porción del recubrimiento. Este ciclo se repite hasta que se complete el recubrimiento.

50 En el presente contexto, los polímeros de recubrimiento de película adecuados incluyen derivados de celulosa comestibles tales como éteres de celulosa que incluyen metilcelulosa (MC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Otros agentes de recubrimiento de película útiles son polímeros y copolímeros acrílicos, por ejemplo, copolímero de aminoéster de metilacrilato o mezclas de derivados de celulosa y polímeros acrílicos. Un grupo particular de polímeros de recubrimiento de película, también denominados polímeros funcionales, son polímeros que, además de sus características formadoras de película, confieren un rendimiento de liberación modificado con respecto a los componentes activos de la formulación de composición de comprimido. Tales polímeros modificadores de la liberación incluyen copolímeros de éster de metilacrilato, etilcelulosa (EC) y polímeros entéricos diseñados para resistir el ambiente ácido del estómago. Este último grupo de polímeros incluye: acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), goma laca, copolímeros de ácido metacrílico, acetato trimelitato de celulosa (CAT) y HPMC. Se apreciará que el recubrimiento de película exterior según

la presente invención puede comprender cualquier combinación de los polímeros de recubrimiento de película anteriores.

Según la invención, el uno o más cannabinoides pueden seleccionarse de varios cannabinoides.

Los "cannabinoides" son un grupo de compuestos que incluyen los endocannabinoides, los fitocannabinoides y aquellos que no son ni endocannabinoides ni fitocannabinoides, a continuación en el presente documento "sintocannabinoides".

Los "endocannabinoides" son cannabinoides endógenos, que pueden tener ligandos de alta afinidad de los receptores CB1 y CB2.

Los "fitocannabinoides" son cannabinoides que se originan en la naturaleza y pueden encontrarse en la planta de cannabis. Los fitocannabinoides pueden estar presentes en un extracto que incluya una sustancia farmacológica botánica, aislados o reproducidos sintéticamente.

Los "sintocannabinoides" son aquellos compuestos capaces de interactuar con los receptores cannabinoides (CB1 y/o CB2) pero que no se encuentran de manera endógena ni en la planta de cannabis. Los ejemplos incluyen WIN 55212 y rimonabant.

Un "fitocannabinoide aislado" es aquel que se ha extraído de la planta de cannabis y se ha purificado hasta tal punto que los componentes adicionales, como los cannabinoides secundarios y minoritarios y la fracción no cannabinoide, se han eliminado sustancialmente.

Un "cannabinoide sintético" es aquel que se ha producido mediante síntesis química. Este término incluye modificar un fitocannabinoide aislado, por ejemplo, formando una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un cannabinoide "sustancialmente puro" se define como un cannabinoide que está presente a una pureza superior al 95 % (p/p). Más preferiblemente, más del 96 % (p/p) al 97 % (p/p) al 98 % (p/p) al 99 % (p/p) y más.

Un cannabinoide "altamente purificado" se define como un cannabinoide que se ha extraído de la planta de cannabis y se ha purificado hasta el punto de que otros cannabinoides y componentes distintos de cannabinoides que se coextraen con los cannabinoides se han eliminado sustancialmente, de manera que el cannabinoide altamente purificado tiene una pureza mayor o igual al 95 % (p/p).

"Material vegetal" se define como una planta o parte de una planta (por ejemplo, corteza, madera, hojas, tallos, raíces, flores, frutos, semillas, bayas o partes de los mismos), así como exudados, e incluye el material que entra dentro de la definición de "materia prima botánica" en el Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, agosto de 2000, Departamento de salud y servicios humanos de EE. UU., Centro de evaluación e investigación de medicamentos de la Administración de alimentos y medicamentos.

En el contexto de esta solicitud, los términos "extracto de cannabinoide" o "extracto de cannabinoides", que se usan indistintamente, abarcan "sustancias farmacológicas botánicas" derivadas del material de la planta de cannabis. Una sustancia farmacéutica botánica se define en el Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, agosto de 2000, Departamento de salud y servicios humanos de EE. UU., Centro de evaluación e investigación de medicamentos de la Administración de alimentos y medicamentos, como: "Una sustancia farmacológica derivada de una o más plantas, algas u hongos macroscópicos. Se prepara a partir de materias primas botánicas mediante uno o más de los siguientes procesos: pulverización, decocción, expresión, extracción acuosa, extracción etanólica u otros procesos similares". Una sustancia farmacológica botánica no incluye una sustancia altamente purificada o químicamente modificada derivada de fuentes naturales. Por lo tanto, en el caso del cannabis, las "sustancias farmacológicas botánicas" derivadas de plantas de cannabis no incluyen cannabinoides altamente purificados de grado de la farmacoepa.

El término "planta(s) de cannabis" abarca *Cannabis sativa* de tipo silvestre y también variantes de la misma, incluidos quimiovarios de cannabis que contienen de manera natural diferentes cantidades de los cannabinoides individuales, *Cannabis sativa* subespecie *indica* que incluye las variantes var. *indica* y var. *kafiristanica*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* y también plantas que son el resultado de cruces genéticos, autocruces o híbridos de las mismas. En consecuencia, el término "material vegetal de cannabis" debe interpretarse en el sentido de que incluye material vegetal derivado de una o más plantas de cannabis. Para evitar dudas, se establece por la presente que el "material vegetal de cannabis" incluye la biomasa de cannabis seca.

Preferiblemente, el uno o más cannabinoides se seleccionan de: cannabicromeno (CBC), ácido cannabicroménico (CBCV), cannabidiol (CBD), ácido cannabidiólico (CBDA), cannabidivarina (CBDV), cannabigerol (CBG), variante de propilo de cannabigerol (CBGV), cannabiciol (CBL), cannabinol (CBN), variante de propilo de cannabinol (CBNV), cannabitriol (CBO), tetrahidrocannabinol (THC), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), tetrahidrocannabivarina (THCV) y ácido tetrahidrocannabivarínico (THCV A). Más preferiblemente, el uno o más cannabinoides son CBD o THC. Esta lista no es exhaustiva y simplemente detalla los cannabinoides que se identifican en la presente solicitud para referencia.

Hasta el momento, se han identificado más de 120 fitocannabinoides diferentes que están dentro del alcance de la presente invención.

Los cannabinoides pueden dividirse en diferentes grupos de la siguiente manera: fitocannabinoides; endocannabinoides; y cannabinoides sintéticos.

5 Los receptores cannabinoides pueden activarse por tres grupos principales de ligandos agonistas, para los fines de la presente invención y ya se denominen o no explícitamente como tales en el presente documento, de naturaleza lipófila y clasificados respectivamente como: endocannabinoides (producidos endógenamente por células de mamíferos); fitocannabinoides (como el cannabidiol, producido por la planta de cannabis); y cannabinoides sintéticos (como HU-210).

10 Los fitocannabinoides pueden encontrarse en forma de ácido carboxílico neutro o en forma descarboxilada, según el método utilizado para extraer los cannabinoides. Por ejemplo, se sabe que calentar la forma de ácido carboxílico hará que la mayor parte de la forma de ácido carboxílico se descarboxile.

15 Los fitocannabinoides también pueden presentarse como variante de pentilo (5 átomos de carbono) o propilo (3 átomos de carbono). Por ejemplo, se sabe que el fitocanabinoide THC es un agonista del receptor CB1, mientras que se ha descubierto que la variante de propilo de THCV es un antagonista del receptor CB1, lo que significa que tiene efectos casi opuestos.

20 Según la invención, ejemplos de fitocannabinoides pueden ser cannabicromeno (CBC), ácido cannabicroménico (CBCV), cannabidiol (CBD), ácido cannabidiólico (CBDA), cannabidivarina (CBDV), cannabigerol (CBG), variante de propilo de cannabigerol (CBGV), cannabiciol (CBL), cannabinol (CBN), variante de propilo de cannabinol (CBNV), cannabitriol (CBO), tetrahidrocannabinol (THC), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), tetrahidrocannabivarina (THCV) y ácido tetrahidrocannabivarínico (THCV A). Más preferiblemente, uno o más cannabinoides son CBD o THC.

La formulación según la presente invención también puede comprender al menos un cannabinoide seleccionado de los divulgados en A. Douglas Kinghorn *et al.*, *Phytocannabinoids*, vol. 103, capítulo 1, páginas 1-30.

25 Ejemplos de endocannabinoides son moléculas que activan los receptores cannabinoides dentro del cuerpo. Los ejemplos incluyen 2-araquidonilglicerol (2AG), 2-araquidonil gliceril éter (2AGE), araquidonildopamina y araquidoniletanolamida (anandamida). Se han identificado moléculas endógenas estructuralmente relacionadas que comparten características estructurales similares, pero que muestran una actividad débil o nula hacia los receptores cannabinoides, pero que también se denominan endocannabinoides. Ejemplos de estos lípidos endocannabinoides incluyen 2-acilgliceroles, éteres de alquilo o alquenilglicerilo, acildopaminas y N-aciletanolamidas que contienen restos de ácidos grasos o alcoholes alternativos, así como otras amidas de ácidos grasos que contienen diferentes grupos de cabeza. Estos incluyen N-acilserinas así como muchos otros aminoácidos N-acilados. Ejemplos de agonistas de los receptores cannabinoides son neuromoduladores y afectan a la memoria a corto plazo, el apetito, la respuesta al estrés, la ansiedad, la función inmunitaria y la analgesia.

En una realización, el cannabinoide es palmitoiletanolamida (PEA), que es una amida de ácido graso endógena que pertenece a la clase de agonistas del factor nuclear.

35 Los cannabinoides sintéticos abarcan una variedad de clases químicas distintas: los cannabinoides estructuralmente relacionados con el THC, los cannabinoides no relacionados con el THC, como los (cannabimiméticos), incluidos los aminoalquilindoles, 1,5-diarilpirazoles, quinolinas y arilsulfonamidas, y los eicosanoides relacionados con los endocannabinoides. Todos o cualquiera de estos cannabinoides pueden usarse en la presente invención.

40 Se prefiere que la formulación comprenda uno o dos cannabinoides primarios, que se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en cannabidiol (CBD) o cannabidivarina (CBDV), tetrahidrocannabinol (THC), tetrahidrocannabivarina (THCV), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), cannabigerol (CBG) y ácido cannabidiólico (CBDA) o una combinación de los mismos. Se prefiere que la formulación comprenda cannabidiol y/o tetrahidrocannabinol.

45 Preferiblemente, la composición de comprimido de la presente invención puede usarse para el tratamiento o alivio del dolor, epilepsia, cáncer, náuseas, inflamación, trastornos congénitos, trastornos neurológicos, infecciones bucales, dolor dental, apnea del sueño, trastornos psiquiátricos, trastornos gastrointestinales, enfermedad inflamatoria intestinal, pérdida de apetito, diabetes y fibromialgia.

En un aspecto adicional de la presente invención, la formulación de cannabinoide oral es adecuada para su uso en el tratamiento de afecciones que requieren la administración de un neuroprotector o medicamento anticonvulsivo.

50 La formulación de cannabinoide oral puede usarse en el tratamiento de convulsiones.

La formulación de cannabinoide oral puede usarse en el tratamiento del síndrome de Dravet, síndrome de Lennox Gastaut, convulsiones mioclónicas, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia refractaria, esquizofrenia, espasmos juveniles, síndrome de West, espasmos infantiles, espasmos infantiles refractarios, complejo de esclerosis tuberosa, tumores cerebrales, dolor neuropático, trastorno por consumo de cannabis, trastorno de estrés postraumático,

ansiedad, psicosis temprana, enfermedad de Alzheimer y autismo.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran diferentes variaciones de la presente invención. Los ejemplos están destinados a indicar el concepto inventivo; por lo tanto, los ejemplos mencionados no deben entenderse como exhaustivos por el momento. En particular, se usa CBD como compuesto a modo de ejemplo, pero también puede ser otro cannabinoide.

5

Ejemplos

Ejemplo 1

Componente con extracto de CBD al 50 %

10 El extracto de CBD con un contenido del 50 % de CBD proporcionado por CBDepot (número de lote CSFF 2018/5) se precalentó hasta alrededor de 60 °C durante aproximadamente de 0,5 a 1 hora hasta que el extracto estuvo en forma líquida. El extracto tenía, además de cannabinoides, un contenido de ácidos grasos, glicerol, ceras, terpenos y flavonoides. Después del proceso de precalentamiento, el extracto se aplicó como una capa delgada sobre una o más partículas de alcohol de azúcar. Después de mezclar hasta que el CBD se distribuyó homogéneamente en una o más partículas de alcohol de azúcar, la mezcla se tamizó a través de un tamiz de 1400 micrómetros.

15 Ejemplo de referencia 1A

Extracto de CBD al 50 % sin premezcla con partículas de alcohol de azúcar

20 El extracto de CBD con un contenido del 50 % de CBD proporcionado por CBDepot (número de lote CSFF 2018/5) se precalentó hasta aproximadamente 60 °C durante aproximadamente de 0,5 a 1 hora hasta que el extracto estuvo en forma líquida. El extracto tenía, además de cannabinoides, un contenido de ácidos grasos, glicerol, ceras, terpenos y flavonoides. En este ejemplo, el extracto no se aplicó como una premezcla con partículas de alcohol de azúcar.

Ejemplo 2

Componente con extracto de CBD al 10 %

25 El extracto de CBD con un contenido del 10 % de CBD proporcionado por Medical Hemp (número de lote MH131B Gold) se precalentó hasta aproximadamente 60 °C durante aproximadamente de 0,5 a 1 hora hasta que el extracto estuvo en forma líquida. El extracto tenía, además de cannabinoides, un contenido de ácidos grasos, glicerol, ceras, terpenos y flavonoides. Después del proceso de precalentamiento, el extracto se aplicó como una capa delgada sobre una o más partículas de alcohol de azúcar. Después de mezclar hasta que el CBD se distribuyó homogéneamente en una o más partículas de alcohol de azúcar, la mezcla se tamizó a través de un tamiz de 1400 micrómetros.

Ejemplo 3

30 Componente con aislado de CBD con disolvente

35 El aislado de CBD de tejidos de plantas de cannabis (fitocannabinoide) con un contenido de CBD del 98,5 % proporcionado por Medical Hemp (número de lote MH18212) se disolvió en una disolución de etanol al 96 %. La razón entre el aislado de CBD y el etanol fue de 1:1. Una vez que el CBD se disolvió en etanol, el aislado de CBD se aplicó en una premezcla con una o más partículas de alcohol de azúcar. Después de mezclar hasta que el CBD se distribuyó homogéneamente en una o más partículas de alcohol de azúcar, la mezcla se tamizó a través de un tamiz de 1400 micrómetros.

Ejemplo 4

Componente con aislado de CBD sin disolvente

40 El aislado de CBD de tejidos de plantas de cannabis (fitocannabinoide) con un contenido de CBD del 98,5 % proporcionado por Medical Hemp (número de lote MH18212) se añadió como polvo libre y se mezcló con una o más partículas de alcohol de azúcar. Después de mezclar hasta que el CBD se distribuyó homogéneamente en una o más partículas de alcohol de azúcar, la mezcla se tamizó a través de un tamiz de 1400 micrómetros.

Ejemplo de referencia 4A

Aislado de CBD sin disolvente y sin premezcla con partículas de alcohol de azúcar

45 El aislado de CBD de tejidos de plantas de cannabis (fitocannabinoide) con un contenido de CBD del 98,5 % proporcionado por Medical Hemp (número de lote MH18212) se añadió como polvo libre. En este ejemplo, el polvo de CBD no se aplicó como una premezcla con partículas de alcohol de azúcar.

Ejemplo de referencia 4B

CBD soluble en agua sin premezcla con partículas de alcohol de azúcar

5 CBD soluble en agua, es decir, material portador soluble en agua cargado con un 20 % de CBD (grado de microencapsulación de Hemp&Me) se añadió como polvo libre. En este ejemplo, el polvo de CBD no se aplicó como una premezcla con partículas de alcohol de azúcar.

Ejemplo de referencia 4C

Palmitoiletanolamida (PEA) sin premezcla con partículas de alcohol de azúcar

10 El aislado de palmitoiletanolamida (PEA) con un contenido del 98 % de PEA (OptiPEA WSL de Engredo APS) se añadió como polvo libre. En este ejemplo, el polvo de cannabinoide no se aplicó como una premezcla con partículas de alcohol de azúcar.

Ejemplo de referencia 5

Componente que incluye celulosa microcristalina.

15 El extracto de CBD con un contenido del 50 % de CBD proporcionado por CBDepot (número de lote CSFF 2018/5) se precalentó hasta aproximadamente 60 °C durante aproximadamente de 0,5 a 1 hora hasta que el extracto estuvo en forma líquida. El extracto tenía, además de cannabinoides, un contenido de ácidos grasos, glicerol, ceras, terpenos y flavonoides. Después del proceso de precalentamiento, el extracto se aplicó como una capa delgada sobre celulosa microcristalina (MCC). Se realizó mezclado hasta que el CBD se distribuyó homogéneamente en la MCC. Opcionalmente, la premezcla de CBD-MCC podría mezclarse adicionalmente con una o más partículas de alcohol de azúcar. La mezcla se tamizó a través de un tamiz de 1400 micrómetros.

20 Ejemplo de referencia 6

Componente que incluye portador de dióxido de silicio.

25 El extracto de CBD con un contenido del 50 % de CBD proporcionado por CBDepot (número de lote CSFF 2018/5) se precalentó hasta aproximadamente 60 °C durante aproximadamente de 0,5 a 1 hora hasta que el extracto estuvo en forma líquida. El extracto tenía, además de cannabinoides, un contenido de ácidos grasos, glicerol, ceras, terpenos y flavonoides. Después del proceso de precalentamiento, el extracto se aplicó como una capa delgada sobre dióxido de silicio (SiO₂). Se realizó mezclado hasta que el CBD se distribuyó homogéneamente en el SiO₂. Opcionalmente, la premezcla de CBD-SiO₂ podría mezclarse adicionalmente con una o más partículas de alcohol de azúcar. La mezcla se tamizó a través de un tamiz de 1400 micrómetros.

Ejemplo de referencia 7

30 Componente que incluye metasilicatos de sílice, aluminio y magnesio hiperporosos.

35 El extracto de CBD con un contenido del 50 % de CBD proporcionado por CBDepot (número de lote CSFF 2018/5) se precalentó hasta aproximadamente 60 °C durante aproximadamente de 0,5 a 1 hora hasta que el extracto estuvo en forma líquida. El extracto tenía, además de cannabinoides, un contenido de ácidos grasos, glicerol, ceras, terpenos y flavonoides. Después del proceso de precalentamiento, el extracto se aplicó como una capa delgada sobre metasilicatos de sílice, aluminio y magnesio hiperporosos. Se realizó mezclado hasta que el CBD se distribuyó homogéneamente en los metasilicatos de sílice, aluminio y magnesio hiperporosos. Opcionalmente, la premezcla de CBD-metasilicatos de sílice, aluminio y magnesio hiperporosos podría mezclarse adicionalmente con una o más partículas de alcohol de azúcar. La mezcla se tamizó a través de un tamiz de 1400 micrómetros.

Ejemplo 8

40 Preparación de componente de cannabinoide con emulsionante y aceite.

45 Se mezcló una disolución de Labrafil M 1944 CS y Maisine CC (1:1). Se añadió aislado de CBD del ejemplo 3 o extracto de CBD del ejemplo 1 y se disolvió en la disolución para obtener una disolución de CBD al 33 %, usando un mezclador Vortex. La disolución con CBD se aplicó en una premezcla con uno o más alcoholes de azúcar. Después de mezclar hasta que el CBD se distribuyó homogéneamente en el uno o más alcoholes de azúcar, la mezcla se tamizó a través de un tamiz de 1400 micrómetros.

Ejemplo 9

Preparación del componente de cannabinoide con emulsionante, aceite y codisolvente.

Se mezcló una disolución del 60 % de Labrafac Lipophile WL1349 y el 25 % de Labrasol y el 15 % de propilenglicol. Se añadió aislado de CBD del ejemplo 3 o extracto de CBD del ejemplo 1 y se disolvió en la disolución para obtener

una disolución de CBD al 33 %, usando un mezclador Vortex. La disolución con CBD se aplicó en una premezcla con uno o más alcoholes de azúcar. Después de mezclar hasta que el CBD se distribuyó homogéneamente en el uno o más alcoholes de azúcar, la mezcla se tamizó a través de un tamiz de 1400 micrómetros.

Ejemplo 10

5 Preparación de componente de cannabinoide con solubilizante sólido.

Se fundió Gelucire 50/13 a aprox. 60 °C y se añadió aislado de CBD del ejemplo 3 o extracto de CBD del ejemplo 1 y se disolvió en la disolución fundida para obtener una disolución de CBD al 50 %, usando un mezclador Vortex. La disolución con CBD se aplicó en una premezcla con uno o más alcoholes de azúcar. Después de mezclar hasta que el CBD se distribuyó homogéneamente en uno o más alcoholes de azúcar, la mezcla se tamizó a través de un tamiz de 1400 micrómetros.

Ejemplo 11

Preparación de componente de cannabinoide con emulsionante y codisolvente.

El extracto de CBD del ejemplo 1 se precalentó hasta 60 °C hasta que estuvo en forma líquida y luego se disolvió en propilenglicol. Luego se añadió Labrasol ALF para obtener una disolución de CBD al 17 %, usando un mezclador Vortex. La disolución con CBD se aplicó en una premezcla con uno o más alcoholes de azúcar. Después de mezclar hasta que el CBD se distribuyó homogéneamente en el uno o más alcoholes de azúcar, la mezcla se tamizó a través de un tamiz de 1400 micrómetros.

Ejemplo de referencia 12

Preparación de un componente de cannabinoide con un portador de polímero anfífilo.

20 El extracto de CBD del ejemplo 1 se precalentó hasta 60 °C hasta que estuvo en forma líquida. Después del proceso de precalentamiento, el extracto se aplicó en una premezcla con Soluplus (copolímero de injerto proporcionado por BASF) y se mezcló hasta que la premezcla fue homogénea, obteniendo una premezcla del 12,5 % de CBD. Luego se mezcló la premezcla con uno o más alcoholes de azúcar. Después de mezclar hasta que el CBD se distribuyó homogéneamente en el uno o más alcoholes de azúcar, la mezcla se tamizó a través de un tamiz de 1400 micrómetros.

25 Ejemplo de referencia 13

Preparación de componente de cannabinoide con ciclodextrina y emulsionante.

Se añadió aislado de CBD del ejemplo 3 y se disolvió en polisorbato 80 para obtener una disolución de CBD al 10 %. La disolución de CBD al 10 % se añadió lentamente y se mezcló en una disolución con ciclodextrina al 4 % para formar un complejo de CBD-ciclodextrina. Se eliminó el agua, después de lo cual se aplicó el complejo en una premezcla con uno o más alcoholes de azúcar. Después de mezclar hasta que el complejo de CBD-ciclodextrina se distribuyó homogéneamente en el uno o más alcoholes de azúcar, la mezcla se tamizó a través de un tamiz de 1400 micrómetros.

Ejemplo 14

A: Preparación de comprimido de disgregación rápida (FDT) con una capa

35 Se mezclaron un componente cannabinoide de uno cualquiera de los ejemplos 1 a 13 y componentes de FDT en un recipiente de mezclado a aproximadamente 7-9 rpm y opcionalmente se cargaron con coadyuvante de procesamiento para mejorar las propiedades de flujo libre de las partículas y evitar la pegajosidad.

En una primera etapa, se añadió la mitad de los componentes de FDT a un recipiente de mezclado. Se añadieron al recipiente el edulcorante de alta intensidad (HIS), los sabores y el componente de cannabinoide, después de lo cual se añadió la otra mitad de los componentes de FDT. Opcionalmente, se aplicó una premezcla de cannabinoides. La mezcla se agitó a 7-9 rpm durante 10 minutos. Se añadió un coadyuvante de procesamiento y la mezcla se agitó a 7-9 rpm durante otros 2 minutos. Después de eso, la mezcla estaba lista para la formación de comprimidos.

Los componentes de FDT incluyen partículas de alcohol de azúcar, tales como partículas de manitol. El manitol aplicado según los ejemplos fue manitol 200 SD disponible comercialmente de Roquette con diferentes tamaños de partícula promedio. Las partículas de isomaltosa aplicadas según los ejemplos fueron GalenIQ™ 720 disponible comercialmente en Beneo. La celulosa microcristalina aplicada según los ejemplos fue Avicel® PH-105 disponible comercialmente de FMC. Los componentes de FDT también incluyen uno o más disgregantes. En este caso se aplicó crospovidona en un grado disponible como Kollidon® CL-SF disponible en BASF).

Posteriormente, la mezcla se llevó a una máquina prensadora de comprimidos estándar (3090i, disponible de Fette GmbH) que comprendía un aparato dosificador (P 3200 C, disponible de Fette GmbH, Alemania) y se prensó en comprimidos FDT. Los comprimidos se prensaron usando una presión de prensado de 15-20 kN. Hubo 75 golpes en el rotor y la velocidad del rotor utilizada fue de 11 rpm. Los comprimidos individuales tenían un peso de aprox. 150 mg.

El contenido de CBD en los comprimidos de FDT era de 10 mg, a menos que se indique lo contrario. Punzón utilizado: 10,00 mm, circular, cóncavo poco profundo, herramienta D.

B: Preparación de comprimido con dos capas.

5 Se formó un comprimido con una capa preparada de la misma manera que en el ejemplo 14A como primera capa, después de lo cual se formó un comprimido con la capa del ejemplo 14A (en este caso denominada segunda capa) encima de esta primera capa preparada. La razón de los componentes era diferente en esta primera capa. La razón en peso de las dos capas fue de 70 a 30 (primera capa a segunda capa). En este caso, la capa 1 es una capa de pastilla y la capa 2 es una capa de FDT. Los comprimidos individuales tenían un peso de aprox. 500 mg, siendo la capa 1 350 mg y la capa 2 150 mg. El contenido de CBD en los comprimidos era de 10 mg en total, a menos que se indique lo contrario. Punzón utilizado: 10,00 mm, circular, cóncavo poco profundo, herramienta D. Luego, la capa 1 se comprime con una fuerza de compresión de aproximadamente 3 kN, después de lo cual la capa 2 se fusiona por compresión con la capa 1 con una fuerza de compresión de 20 kN. La máquina de comprimidos se pone en marcha ajustando la profundidad de llenado y la fuerza de compresión para que el peso y la dureza de los comprimidos coincidan con los criterios de aceptación. Podría incluirse una fuerza de precompresión para evitar el taponamiento.

15 Ejemplo 15

Composición de comprimidos de cannabinoides con diferente fuente de CBD

Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14A con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En todos los ejemplos de comprimidos, la cantidad de los diversos componentes se proporciona como % en peso del comprimido.

20 Tabla 1: *Se garantizó que el CBD se mezclara completamente con la premezcla. *El aislado de CBD se ha añadido sin apretar a la premezcla (no disuelto en etanol) según el procedimiento del ejemplo 4 (desviación del procedimiento del ejemplo 3).*

Número de comprimido	100	101	102	103	104
Nombre de la materia prima	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]
Componente de premezcla					
Manitol	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
Extracto de CBD (cargado al 50 %)	13,3	13,3			
Aislado de CBD (cargado al 98,5%) - disuelto en etanol 1:1 (ejemplo 3)			6,8	6,8*	6,8
Componentes de FDT					
Manitol	46,9	41,9	53,4	53,4	48,4
Sabor	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
HIS	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Coadyuvantes de procesamiento	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Crospovidona	5,0	100	5,0	5,0	100
Total	100	100	100	100	100

Ejemplo 16

25 Composición de comprimidos de cannabinoides con diferentes razones de premezcla

Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14A con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En todos los ejemplos de comprimidos, la cantidad de los diversos componentes se proporciona como % en peso del comprimido.

Tabla 2: Se garantizó que el CBD se mezclara completamente con la premezcla.

Número de comprimido	105	106	107	108
Nombre de la materia prima	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]
Componente de premezcla				
Manitol	20,0	25,0	40,0	50,0
Extracto de CBD (cargado al 50 %)	13,3	13,3	13,3	13,3
Componentes de FDT				
Manitol	56,9	51,9	36,9	26,9
Sabor	4,2	4,2	4,2	4,2
HIS	0,1	0,1	0,1	0,1
Coadyuvantes de procesamiento	0,5	0,5	0,5	0,5
Crospovidona	5,0	5,0	5,0	5,0
Total	100	100	100	100

Ejemplo 17

Composición de comprimidos de cannabinoides con diferentes partículas de alcohol de azúcar.

- 5 Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14A con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En todos los ejemplos de comprimidos, la cantidad de los diversos componentes se proporciona como % en peso del comprimido.

Tabla 3: Se garantizó que el CBD se mezclara completamente con la premezcla.

Número de comprimido	109	110	111	112	113
Nombre de la materia prima	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]
Componente de premezcla					
Isomaltosa	30				
Xilitol		30			
Manitol			30		
Maltitol				30	
Sorbitol					30
Extracto de CBD (cargado al 50 %)	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3
Componentes de FDT					
Isomaltosa	46,9				
Xilitol		46,9			
Manitol			46,9		
Maltitol				46,9	
Sorbitol					46,9
Sabor	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
HIS	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Coadyuvantes de procesamiento	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Crospovidona	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Total	100	100	100	100	100

Ejemplo 18

Composición de comprimidos de cannabinoides con diferentes disgregantes

Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14A con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En todos los ejemplos de comprimidos, la cantidad de los diversos componentes se proporciona como % en peso del comprimido.

5

Tabla 4: Se garantizó que el CBD se mezclara completamente con la premezcla.

Número de comprimido	114	115	116	117	118	119
Nombre de la materia prima	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]
Componente de premezcla						
Manitol	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
Extracto de CBD (cargado al 50 %)	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3
Componentes de FDT						
Manitol	46,9	46,9	46,9	26,9	26,9	26,9
Celulosa microcristalina (MCC)				20,0	20,0	20,0
Sabor	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
HIS	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Coadyuvantes de procesamiento	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Crospovidona	5,0			5,0		
Croscarmelosa sódica		5,0			5,0	
Glicolato sódico de almidón			5,0			5,0
Total	100	100	100	100	100	100

Ejemplo 19

Composición de comprimidos de cannabinoides con celulosa microcristalina en premezcla

10 Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14A con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En todos los ejemplos de comprimidos, la cantidad de los diversos componentes se proporciona como % en peso del comprimido.

15 Tabla 5: Se garantizó que el CBD se mezclara completamente con la premezcla. *El aislado de CBD se ha añadido sin apretar a la premezcla (no disuelto en etanol) según el procedimiento del ejemplo 4 (desviación del procedimiento del Ejemplo 3).

Número de comprimido	120	121	122	123	124	125
Nombre de la materia prima	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]
Componente de premezcla						
Manitol	30	30	30	30	30	30
Celulosa microcristalina (MCC)		3	6	15	6	6
Extracto de CBD (cargado al 50 %)	13,3	13,3	13,3	13,3		
Aislado de CBD (cargado al 98,5 %) - disuelto en etanol 1:1 (ejemplo 3)					6,8*	6,8

ES 2 975 266 T3

Componentes de FDT						
Manitol	46,9	43,9	40,9	31,9	47,4	47,4
Sabor	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
HIS	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Coadyuvantes de procesamiento	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Crospovidona	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Total	100	100	100	100	100	100

Ejemplo 20

Composición de comprimidos de cannabinoides con diferentes portadores.

- 5 Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14A con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En todos los ejemplos de comprimidos, la cantidad de los diversos componentes se proporciona como % en peso del comprimido.

Tabla 6: Se garantizó que el CBD se mezclara completamente con la premezcla. *El aislado de CBD se ha añadido sin apretar a la premezcla (no disuelto en etanol) según el procedimiento del ejemplo 4 (desviación del procedimiento del ejemplo 3). Portador hiperporoso** Metasilicatos de sílice, aluminio y magnesio hiperporosos.

Número de comprimido	126	127	128	129	130	131
Nombre de la materia prima	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]
Componente de premezcla						
Manitol	30	30	30	30	30	30
Portador hiperporoso**	3	6			3	
SiO ₂			3	6		3
Extracto de CBD (cargado al 50 %)	13,3	13,3	13,3	13,3		
Aislado de CBD (cargado al 98,5 %) - disuelto en etanol 1:1 (ejemplo 3)					6,8*	6,8*
Componentes de FDT						
Manitol	43,9	40,9	43,9	40,9	50,4	50,4
Sabor	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
HIS	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Coadyuvantes de procesamiento	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Crospovidona	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Total	100	100	100	100	100	100

10

Ejemplo 21

Composición de comprimidos de cannabinoides con diferentes niveles de disgregante

- 15 Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14A con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En todos los ejemplos de comprimidos, la cantidad de los diversos componentes se proporciona como % en peso del comprimido.

Tabla 7: Se garantizó que el CBD se mezclara completamente con la premezcla. *El aislado de CBD se ha añadido sin apretar a la premezcla (no disuelto en etanol) según el procedimiento del ejemplo 4 (desviación del procedimiento del ejemplo 3).

Número de comprimido	132	133	134	135	136	137
Nombre de la materia prima	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]
Componente de premezcla						
Manitol	30	30	30	30	30	30
Extracto de CBD (cargado al 50 %)	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3
Componentes de FDT						
Manitol	49,9	47,9	45,9	43,9	41,9	36,9
Sabor	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
HIS	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Coadyuvantes de procesamiento	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Crospovidona	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0	15,0
Total	100	100	100	100	100	100

5 Ejemplo 22

Composición de comprimidos de cannabinoides con diferentes componentes del sistema de administración de fármacos autoemulsionante (SEDDS)

10 Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14A con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En todos los ejemplos de comprimidos, la cantidad de los diversos componentes se proporciona como % en peso del comprimido.

Tabla 8: Se garantizó que el CBD se mezclara completamente con la premezcla.

Número de comprimido	138	139	140	141	142	143
Nombre de la materia prima	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]
Componente de premezcla						
Manitol	30,0	30,0	30,0	20,0	10,0	10,0
Extracto de CBD (cargado al 50 %)				13,3	13,3	
Aislado de CBD (cargado al 98,5 %)	6,8	6,8	6,8			
Labrafil® M 1944 CS	6,8					
Gelucire® 50/13			6,8			
Labrasol® ALFA		3,3		13,3		
Maisine® CC	13,3					
Labrafac® Lipófilo WL 1349		8,0				
Propilenglicol		2,0		13,3		
Soluplus®					40,0	
CBD-ciclodextrina						40,0
Componentes FDT						

Manitol	33,3	30,1	46,6	30,3	26,9	40,2
Sabores	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
HIS	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Coadyuvantes de procesamiento	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Crospovidona	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Total	100	100	100	100	100	100

Ejemplo 23

Preparación de comprimido de disgregación rápida.

5 Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14A con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En este ejemplo, se aplicaron las siguientes condiciones. Punzón utilizado: 7,00 mm, circular, cóncavo poco profundo, herramienta B. Peso del comprimido: 100,0 mg. En estos ejemplos, la cantidad de los distintos componentes se expresa en mg.

Tabla 9: Composiciones de comprimidos de disgregación rápida con aislado de CBD. Las cantidades se dan en mg. FDT=Comprimido de disgregación rápida.

	FDT(a)	FDT(b)	FDT(c)	FDT(d)	FDT(e)	FDT(f)
CBD	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Celulosa microcristalina	-	-	-	39,6	39,6	39,6
Manitol	79,2	79,2	79,2	39,6	39,6	39,6
Crospovidona	5,0	-	-	5,0	-	-
Croscarmelosa sódica	-	5,0	-	-	5,0	-
Glicolato sódico de almidón	-	-	5,0	-	-	5,0
Menta	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Mentol	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Sucralosa	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Dióxido de silicio	-	-	-	1,0	1,0	1,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

10

Ejemplo 24 (siendo FDT(g)-FDT(k) ejemplos de referencia)

Composición de comprimidos de cannabinoides con disgregantes listos para usar

15 Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14A con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En este ejemplo, se aplicaron las siguientes condiciones. Punzón utilizado: 7,00 mm, circular, cóncavo poco profundo, herramienta B. Peso del comprimido: 100,0 mg. En estos ejemplos, la cantidad de los distintos componentes se expresa en mg.

Otra forma de preparar comprimidos de disgregación rápida sería utilizar un sistema listo para usar. En el presente ejemplo, se preparan cinco comprimidos de disgregación rápida (FDT(g) - FDT(k)) sin cannabinoides con sistemas listos para usar en formulaciones como se describe en la tabla 10.

20

ES 2 975 266 T3

Tabla 10: Composiciones de comprimidos de disgregación rápida con diferentes sistemas listos para usar. Las cantidades se dan en mg. FDT=Comprimido de disgregación rápida.

	FDT(g)	FDT(h)	FDT(i)	FDT(j)	FDT(k)
Ludiflash®	86,7	-	-	-	-
Pearlitol® Flash	-	86,7	-	-	-
SmartEx® QD50	-	-	86,7	-	-
F-Melt®	-	-	-	88,7	-
ProSolv® ODT G2	-	-	-	-	88,7
Menta	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
Mentol	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Sucralosa	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Crospovidona	5,0	5,0	5,0	-	-
Croscarmelosa sódica	-	-	-	3,0	-
Glicolato sódico de almidón	-	-	-	-	3,0
Estearato de magnesio	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

5 Además, se preparan cinco comprimidos de disgregación rápida (FDT(l) - FDT(p)) con cannabinoides con sistemas listos para usar en formulaciones como se describe en la tabla 11.

Tabla 11: Composiciones de comprimidos de disgregación rápida con diferentes sistemas listos para usar y aislado de CBD. Las cantidades se dan en mg. FDT=Comprimido de disgregación rápida.

	FDT(l)	FDT(m)	FDT(n)	FDT(o)	FDT(p)
CBD	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Ludiflash®	76,7	-	-	-	-
Pearlitol® Flash	-	76,7	-	-	-
SmartEx® QD50	-	-	76,7	-	-
F-Melt®	-	-	-	76,7	-
ProSolv® ODT G2	-	-	-	-	76,7
Menta	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
Mentol	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Sucralosa	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Crospovidona	5,0	5,0	5,0	-	-
Croscarmelosa sódica	-	-	-	3,0	-
Glicolato sódico de almidón	-	-	-	-	3,0
Estearato de magnesio	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

10 Se preparan cuatro comprimidos de disgregación rápida adicionales (FDT(1) - FDT(4)) con cannabinoides con cantidades variables de MCC (celulosa microcristalina) como carga, como se describe en la tabla 12.

Tabla 12: Composiciones de comprimidos de disgregación rápida con cantidades variables de MCC y CBD como aislado. Las cantidades se dan en mg. FDT=Comprimido de disgregación rápida.

	FDT(1)	FDT(2)	FDT(3)	FDT(4)
CBD	10,0	10,0	10,0	10,0
Celulosa microcristalina (MCC)	0,0	5,0	10,0	20,0
Manitol	77,7	72,7	67,7	57,7
Crospovidona	5,0	5,0	5,0	5,0
Menta	4,4	4,4	4,4	4,4
Mentol	1,5	1,5	1,5	1,5
Sucralosa	0,4	0,4	0,4	0,4
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

5 Se preparan cuatro comprimidos de disgregación rápida, FDT(5) - FDT(8), con cannabinoides con cantidades variables de disgregante, como se describe en la tabla 13.

Tabla 13: Composiciones de comprimidos de disgregación rápida con cantidades variables de disgregante y aislado de CBD. Las cantidades se dan en mg. FDT=Comprimido de disgregación rápida.

	FDT(5)	FDT(6)	FDT(7)	FDT(8)
CBD	10,0	10,0	10,0	10,0
Manitol	39,7	37,2	39,7	29,7
Celulosa microcristalina (MCC)	43	43	43	43
Crospovidona	0,0	2,5	5,0	10,0
Menta	4,4	4,4	4,4	4,4
Mentol	1,5	1,5	1,5	1,5
Sucralosa	0,4	0,4	0,4	0,4
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

10 Se preparan tres comprimidos de disgregación rápida, FDT(9) - FDT(11), con cannabinoides con tipos variables de lubricantes, como se describe en la tabla 14.

Tabla 14: Composiciones de comprimidos de disgregación rápida con diferentes tipos de lubricantes y aislado de CBD. Las cantidades se dan en mg. FDT=Comprimido de disgregación rápida.

	FDT(9)	FDT(10)	FDT(11)
CDB	10,0	10,0	10,0
Celulosa microcristalina (MCC)	5,0	5,0	5,0
Manitol	76,6	75,6	75,6
Crospovidona	5,0	5,0	5,0
Sabor a eucamentol	2,0	2,0	2,0
Sucralosa	0,4	0,4	0,4
Estearato de magnesio	1,0	-	-
Estearilfumarato de sodio	-	2,0	-
Compritol® HD5	-	-	2,0
Total	100,0	100,0	100,0

ES 2 975 266 T3

Se preparan tres comprimidos de disgregación rápida, FDT(12) - FDT(14), con cannabinoides, como se describe en la tabla 15.

En este ejemplo, se aplicaron las siguientes condiciones. Punzón utilizado: 7,00 mm, circular, cóncavo poco profundo, herramienta B. Peso del comprimido: 75,0 mg.

- 5 Tabla 15: Composiciones de comprimidos de disgregación rápida con aislado de CBD. Las cantidades se dan en mg. FDT=Comprimido de disgregación rápida. FDT(13) se preparó similar a FDT(12) pero sin tampón. FDT(14) se preparó similar a FDT(12) pero sin disgregante.

	FDT(12)	FDT(13)	FDT(14)
SmartEx® QD 50	53,0	58,0	58,0
CBD	10,0	10,0	10,0
Carbonato de sodio anhidro	5,0	0,0	5,0
Crospovidona	5,0	5,0	0,0
Polvo de menta	0,4	0,4	0,4
Sucralosa	0,4	0,4	0,4
Dióxido de Silicio (Aerosil 200)	0,2	0,2	0,2
Estearato de Magnesio	1,0	1,0	1,0
Total	75,0	75,0	75,0

Se prensaron FDT(12)-FDT(13) hasta una dureza de 15-20 N. Se prensó FDT (14) hasta una dureza de 25-35 N.

10 Ejemplo 25

Disgregación de comprimidos.

La disgregación *in vitro* de los comprimidos de disgregación rápida de los ejemplos 15-24 se llevó a cabo según la Farmacopea Europea 9.0, sección 2.9.1. *Disgregación de comprimidos y cápsulas*. Los resultados del ejemplo 23 se resumen en la tabla 16. Se da un valor mínimo y máximo para la disgregación medida y esto es más o menos una función de la dureza.

15

Tabla 16: Disgregación *in vitro*, dureza, friabilidad. El tiempo se da en segundos.

	Disgregación media <i>in vitro</i> (s)		Dureza media (N)		Friabilidad media (%)	
	Mín. (s)	Máx. (s)	Mín. (N)	Máx. (N)	Mín. (%)	Máx. (%)
FDT(a)	21	24	14	63	0,0	0,3
FDT(b)	23	98	12	50	0,0	0,6
FDT(c)	29	177	14	55	0,0	0,5
FDT(d)	15	177	19	62	0,0	0,0
FDT(e)	13	175	15	45	0,0	0,2
FDT(f)	11	259	14	43	0,0	0,2

20

La tabla anterior debe interpretarse como se ilustra en el siguiente ejemplo. Al observar, por ejemplo, FDT(a), el tiempo de disgregación medio mínimo de 21 segundos corresponde a un comprimido prensado con la fuerza suficiente para obtener un comprimido cohesivo que tiene una dureza media mínima de 14 N y una friabilidad del 0,3 %. De manera similar, el tiempo de disgregación medio máximo de 24 segundos corresponde a otro comprimido prensado con más fuerza para tener una dureza media máxima de 63 N. De esta forma, el comprimido que tiene una friabilidad media del 0,0 % de FDT(a) corresponde al comprimido que tiene una dureza media de 63 N. En otras palabras, en la tabla 4 FDT(a) se hace referencia a dos comprimidos diferentes prensados a dos presiones diferentes, indicándose el vínculo anteriormente. Es decir, cada línea corresponde a dos comprimidos diferentes, una para los valores mín. de tiempo de disgregación y dureza y el valor máx. de friabilidad, y otra para los valores máx. de tiempo de disgregación y dureza y el valor mín. de friabilidad.

25

Los resultados para el ejemplo 24 se resumen en la tabla 17.

Tabla 17: Disgregación *in vitro*, dureza, friabilidad. El tiempo se da en segundos.

	Disgregación media <i>in vitro</i> (s)		Dureza media (N)		Friabilidad media (%)	
	Mín. (s)	Máx. (s)	Mín. (N)	Máx. (N)	Mín. (%)	Máx. (%)
FDT(g)	120	210	17	22	N/A	0,5
FDT(h)	40	80	16	24	0,5	0,8
FDT(i)	10	46	17	22	0,3	0,3
FDT(j)	42	150	17	22	0,7	1,0
FDT(k)	45	201	17	22	0,6	0,9

La tabla anterior debe interpretarse como se ilustra en el ejemplo siguiente, tabla 16.

- 5 Se observa que la disgregación *in vitro* puede variar mucho entre los comprimidos de disgregación rápida descritos.

También se repitieron las pruebas *in vitro* para algunos de los sistemas listos para usar en FDT(l)-FDT(p).

La disgregación *in vitro* es un método rápido para determinar el tiempo y mecanismo de funcionamiento del comprimido. Más preferiblemente o en combinación, se mide la disgregación *in vivo*. El tiempo de disgregación *in vivo* es un valor para la disgregación real del comprimido debajo de la lengua. Las tablas 18 y 19 destacan los resultados de la disgregación *in vivo*.

10

Tabla 18: Disgregación *in vivo*. El tiempo se da en segundos.

	Disgregación media <i>in vivo</i> (s)	
	Mín. (s)	Máx. (s)
FDT(a)	34	52
FDT(b)	18	27
FDT(c)	37	N/A
FDT(d)	42	N/A
FDT(e)	46	N/A

Tabla 19: Disgregación *in vivo*. El tiempo se da en segundos.

	Disgregación media <i>in vivo</i> (s)	
	Mín. (s)	Máx. (s)
FDT(g)	19	40
FDT(h)	13	48
FDT(i)	32	80
FDT(j)	N/A	56
FDT(k)	N/A	81

- 15 Las tablas 18 y 19 anteriores deben interpretarse como se ilustra en el ejemplo siguiente, tabla 16.

También se repitieron las pruebas *in vivo* para algunos de los sistemas listos para usar en FDT(l)-FDT(p).

Tabla 19A: Disgregación *in vivo*. El tiempo se da en segundos.

	Disgregación media <i>in vivo</i> (s)	
	Mín. (s)	Máx. (s)
FDT(l)	20	42
FDT(m)	15	49
FDT(n)	34	83
FDT(o)	N/A	57
FDT(p)	N/A	83

La tabla anterior debe interpretarse como se ilustra en el ejemplo siguiente, tabla 16.

- 5 Como se reconoce por los resultados de disgregación *in vitro* anteriores, la velocidad de disgregación *in vivo* puede variar entre los lotes divulgados. El tiempo de disgregación debe completarse dentro de los 60 segundos desde el inicio de la disgregación o, preferiblemente, más rápido.

Ejemplo 26

Composición de comprimidos de cannabinoides con dos capas.

- 10 Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14B con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En todos los ejemplos de comprimidos, la cantidad de los diversos componentes se proporciona como % en peso de la capa del comprimido.

Tabla 20: Se garantizó que el CBD se mezclara completamente con la premezcla.

Nombre de la materia prima	Contenido [%] Capa 1 - 350 mg	Contenido [%] Capa 2 - 150 mg
Componente de premezcla		
Manitol	50,0	40,0
Extracto de CBD (cargado al 50 %)	4,0	4,0
Componentes de FDT		
Manitol	40,7	49,2
Sabor	4,2	4,2
HIS	0,1	0,1
Coadyuvantes de procesamiento	1,0	1,0
Crospovidona		1,5
Total	100	100

Ejemplo 27

- 15 Composición de comprimidos de dos capas de cannabinoides con diferentes niveles de CBD

Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14B con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En todos los ejemplos de comprimidos, la cantidad de los diversos componentes se proporciona como % en peso de la capa del comprimido.

Tabla 21. Composiciones de las capas primera y segunda.

Comprimido n.º	1	2	3	4	5	6	7	8
Capa de materia prima 1	Contenido en porcentaje en peso de la capa 1							
Manitol	98,25	98,25	98,25	98,25	98,25	98,25	98,25	98,25
Sabor	1	1	1	1	1	1	1	1
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
MgSt	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Capa total 1	100	100	100	100	100	100	100	100
Capa de materia prima 2	Contenido en porcentaje en peso de la capa 2							
Manitol	84,25	80,25	76,95	75,25	70,25	65,25	60,25	55,25
Disgregante	8	8	8	8	8	8	8	8
Sabor	1	1	1	1	1	1	1	1
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Extracto de CBD (cargado al 50 %)	6,0	10,0	13,3	15,0	20,0	25,0	30,0	35,0
MgSt	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Capa total 2	100	100	100	100	100	100	100	100

Ejemplo 28

Composición de comprimidos de cannabinoides de dos capas con diferente nivel de superdisgregante

- 5 Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14B con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En todos los ejemplos de comprimidos, la cantidad de los diversos componentes se proporciona como % en peso de la capa del comprimido.

Tabla 22: Composiciones de las capas primera y segunda. El superdisgregante es crospovidona.

Comprimido n.º	9	10	11	12	13	14	15	16
Materia prima	Contenido en porcentaje en peso de la capa 1							
Manitol	98,25	98,25	98,25	98,25	98,25	98,25	98,25	98,25
Sabor	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
MgSt	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Capa total 1	100	100	100	100	100	100	100	100
Materia prima	Contenido en porcentaje en peso de la capa 2							
Manitol	83,95	82,95	80,95	78,95	76,95	74,95	72,95	70,95
Superdisgregante	1	2	4	6	8	10	12	14
Sabor	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Extracto de CBD (cargado al 50 %)	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3
MgSt	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Capa total 2	100	100	100	100	100	100	100	100

Ejemplo 29

Composición de comprimidos de dos capas de cannabinoides con disgregante listo para usar

Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14B con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En todos los ejemplos de comprimidos, la cantidad de los diversos componentes se proporciona como % en peso de la capa del comprimido.

5

Tabla 23: Composiciones de las capas primera y segunda. El contenido de disgregante de almidón se basa en el contenido de almidón en Pearlitol® Flash.

Comprimido n.º	17	18	19	20	21	22	23	24
Materia prima	Contenido en porcentaje en peso de la capa 1							
Manitol	98,25	98,25	98,25	98,25	98,25	98,25	98,25	98,25
Sabor	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
MgSt	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Capa total 1	100	100	100	100	100	100	100	100
Materia prima	Contenido en porcentaje en peso de la capa 2							
Contenido de disgregante de almidón	2	4	6	8	10	12	14	16
Manitol	72,15	60,45	48,65	36,85	25,15	13,35	6,55	4,85
Pearlitol® Flash	11,8	23,5	35,3	47,1	58,8	70,6	77,4	80,1
Sabor	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Extracto de CBD (cargado al 50 %)	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3
MgSt	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Capa total 2	100	100	100	100	100	100	100	100

Ejemplo 30

10 Composición de comprimidos de dos capas de cannabinoides con CBD en ambas capas

Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14B con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En todos los ejemplos de comprimidos, la cantidad de los diversos componentes se proporciona como % en peso de la capa del comprimido.

Tabla 24: Composiciones de las capas primera y segunda.

Comprimido n.º	25	26	27	28	29	30	31	32
Materia prima	Contenido en porcentaje en peso de la capa 1							
Manitol	95,25	92,55	86,85	75,45	98,25	98,25	98,25	98,25
Sabor	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Extracto de CBD (cargado al 50 %)	3,0	5,7	11,4	22,8	-	-	-	-
MgSt	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Capa total 1	100	100	100	100	100	100	100	100
Materia prima	Contenido en porcentaje en peso de la capa 2							
Manitol	76,95	76,95	76,95	76,95	76,95	76,95	76,95	76,95
Superdisgregante	8	8	8	8	8	8	8	8

ES 2 975 266 T3

Sabor	1	1	1	1	1	1	1	1
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Extracto de CBD (cargado al 50 %)	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3
MgSt	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Capa total 2	100	100	100	100	100	100	100	100

Ejemplo 31A

Composición de comprimidos de dos capas de cannabinoides con diferentes alcoholes de azúcar.

- 5 Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14B con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En todos los ejemplos de comprimidos, la cantidad de los diversos componentes se proporciona como % en peso de la capa del comprimido.

Tabla 25: Composiciones de las capas primera y segunda.

Comprimido n.º	33	34	35	36	37	38	39	40
Materia prima	Contenido en porcentaje en peso de la capa 1							
Manitol	97,75	-	-	-	50,00	50,00	50,00	-
Isomaltosa	-	97,75	-	-	47,75	-	-	50,00
Sorbitol	-	-	97,75	-	-	47,75	-	47,75
Maltitol	-	-	-	97,75	-	-	47,75	-
Tampón	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Sabor	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
MgSt	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Capa total 1	100	100	100	100	100	100	100	100
Materia prima	Contenido en porcentaje en peso de la capa 2							
Manitol	76,95	67,15	56,95	46,95	37,05	26,95	-	46,95
Eritritol	-	10	20	30	40	50	76,95	-
Xilitol	-	-	-	-	-	-	-	30
Disgregante	8	8	8	8	8	8	8	8
Sabor	1	1	1	1	1	1	1	1
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Extracto de CBD (cargado al 50 %)	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3
MgSt	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Capa total 2	100	100	100	100	100	100	100	100

Ejemplo 31B

- 10 Composición de comprimidos de dos capas de cannabinoides con diferentes alcoholes de azúcar.

- 15 Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14B con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En todos los ejemplos de comprimidos, la cantidad de los diversos componentes se proporciona como % en peso de la capa del comprimido. Los comprimidos n.º 41-42 son comprimidos de 400 mg cada uno preparado con una primera capa de 300 mg y una segunda capa de 100 mg. Los comprimidos n.º 43-48 son comprimidos de 500 mg cada uno preparado con una primera capa de 350 mg y una segunda capa de 150 mg.

Tabla 26: Composiciones de las capas primera y segunda.

Comprimido n.º	41	42	43	44	45	46	47	48
Materia prima	Contenido en porcentaje en peso de la capa 1							
Manitol	93,3	-	-	-	-	-	-	-
Isomaltosa	-	93,3	98,20	98,20	98,20	98,20	-	96,06
Sorbitol	-	-	-	-	-	-	98,20	0
HIS	1,7	1,7	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Sabor	4,0	4,0	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05
Goma xantana	-	-	-	-	-	-	-2,14	2,14
MgSt	1,0	1,0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Capa total 1	100	100	100	100	100	100	100	100
Materia prima	Contenido en porcentaje en peso de la capa 2							
Manitol	64,70	64,70	84,95	36,12	-	35,78	84,95	84,95
Eritritol	-	-	-	-	-	49,07	-	-
Pearlitol® Flash	-	-	-	48,83	84,95	-	-	-
Celulosa microcristalina (MCC)	5,00	5,00	-	-	-	-	-	-
Superdisgregante	10,00	10,00	-	-	-	-	-	-
Tampón	5,00	5,00	-	-	-	-	-	-
HIS	-	-	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Sabor	-	-	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
MgSt	-	-	0,50	0,50	0,50	0,60	0,50	0,50
Estearilfumarato de sodio	2,00	2,00	-	-	-	-	-	-
Extracto de CBD (cargado al 50 %)	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3
Capa total 2	100	100	100	100	100	100	100	100

Ejemplo 31C

Composición de comprimidos de dos capas de cannabinoides con diferentes fuentes de cannabinoides

- 5 Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14B con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En todos los ejemplos de comprimidos, la cantidad de los diversos componentes se proporciona como % en peso de la capa del comprimido.

Tabla 27: Composiciones de las capas primera y segunda. * CBD absorbido sobre el portador en una razón en peso de 1:2

Comprimido n.º	49	50	51	52	53	54	55	56
Capa de materia prima 1	Contenido en porcentaje en peso de la capa 1							
Manitol	97,75	97,75	97,75	97,75	97,75	97,75	97,75	97,75
Tampón	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Sabor	1	1	1	1	1	1	1	1
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
MgSt	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Capa total 1	100	100	100	100	100	100	100	100
Capa de materia prima 2	Contenido en porcentaje en peso de la capa 2							

ES 2 975 266 T3

Aislado de CBD (cargado al 98,5 %) - disuelto en etanol 1:1 (ejemplo 3) - MCC*	20,4	-	-	-	-	-	-	-
Extracto de CBD (cargado al 50 %) - MCC*	-	39,9	-	-	-	-	-	-
Aislado de CBD (cargado al 98,5 %) - disuelto en etanol 1:1 (ejemplo 3) - alcohol de azúcar *			20,4					
Extracto de CBD (cargado 50 %)-alcohol de azúcar*	-	-	-	39,9	-	-	-	-
Extracto de CBD (cargado al 50 %)	-	-	-	-	13,3	13,3	13,3	13,3
Manitol	62,3	42,8	62,3	42,8	-	-	-	-
Ludiflash®	-	-	-	-	74,4	-	-	-
SmartEx® QD50	-	-	-	-	-	74,4	-	-
F-Melt®	-	-	-	-	-	-	74,4	-
ProSolv® ODT G2	-	-	-	-	-	-	-	74,4
Crospovidona	5,0	5,0	5,0	5,0	-	-	-	-
Sabor	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9
HIS	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Tampón	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
MgSt	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Ejemplo 31D (siendo las muestras 57 y 61 muestras de referencia)

Composición de comprimidos de dos capas de cannabinoides con diferentes principios activos, terpenos y antioxidantes

- 5 Se prepararon comprimidos de cannabinoides basándose en el procedimiento del ejemplo 14B con las formulaciones descritas en los ejemplos siguientes. En todos los ejemplos de comprimidos, la cantidad de los diversos componentes se proporciona como % en peso de la capa del comprimido.

Tabla 27A: Se garantizó que los principios activos estuvieran distribuidos de manera homogénea en la mezcla de formulación final. *Añadido según el procedimiento del ejemplo 4B. **Añadido según el procedimiento del ejemplo 1. ***Añadido según el procedimiento del ejemplo 4C. ****PEA ha estado en una dosis de 50 mg de PEA/pedazo.

10

Número de comprimido	57	58	59	60	61	62
Nombre de la materia prima	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]	Contenido [%]
Capa de materia prima 1	Contenido en porcentaje en peso de la capa 1					
Manitol	98,25	98,25	98,25	98,25	98,25	98,25
Sabor	1	1	1	1	1	1
HIS	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
MgSt	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Capa total 1	100	100	100	100	100	100
Capa de materia prima 2	Contenido en porcentaje en peso de la capa 2					
Componente de premezcla						
Maltitol	-	30	30	30	-	30
**Extracto de CBD/THC (50		13,3				13,3

ES 2 975 266 T3

% de CBD/4 % de THC)						
**Extracto de THC (cargado al 50 %)			13,3			6,6
**Extracto de CBN (cargado al 50 %)				13,3		
Linalol		0,05	0,05	0,1		0,05
Humuleno		0,05	0,05			0,05
Mirceno		0,05				0,05
B-Cariofileno		0,05	0,05			0,1
Componente extragranular						
*CBD soluble en agua (cargado al 20 %)	33,25					
Aislado de PEA al 98 %					34*	
Maltitol	53,65	43,2	43,05	43,5	52,9	36,4
Disgregante	8	8	8	8	8	8
Sabor	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
HIS	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Tocoferol		0,1	0,2			0,2
Ácido ascórbico		0,1	0,2			0,2
Coadyuvantes de procesamiento	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Total	100	100	100	100	100	100

Ejemplo 32

Evaluaciones de comprimidos de dos capas - primera capa de los comprimidos n.º 43, 47 y 48

5 Los comprimidos n.º 43, 47 y 48 se fabricaron cada uno en tres versiones, donde la presión aplicada para presionar la primera capa fue de 10 kN, 20 kN y 30 kN (dispositivo de punzón único con un diámetro de punzón de 10,0 mm), respectivamente. Se fabricaron cinco comprimidos para cada una de estas versiones. Para cada versión de los comprimidos 43, 47 y 48, se realizaron en la primera capa una prueba de punto de rotura, una prueba de fragilidad y una medición del tiempo de disolución. Para medir el punto de rotura se utilizó un instrumento PTB 311 de la empresa Pharma Test.

10 La prueba de fragilidad implicó evaluar el número de capas trituradas producidas. Cuando las cinco estaban intactas, se asignó una calificación de "aprueba", mientras que una o más capas trituradas se indica mediante el número de capas trituradas. Alternativamente, podría usarse la friabilidad como medida de la fragilidad.

15 Para someter a prueba el tiempo de disolución, se utilizó el siguiente método. Se añaden 15 ml de tampón dihidrogenofosfato de potasio 0,02 M (pH ajustado a 7,4) a 50 ml de agua en un tubo de medición con tapón de rosca. Se inserta el comprimido en el tubo de medición y se cierra el tapón de rosca. El tubo de medición se fija horizontalmente. El tubo de medición se hace vibrar a aproximadamente 110 RPM de modo que el comprimido pueda moverse hacia adelante y hacia atrás en el tubo de medición. El tubo de medición se hace vibrar hasta que el comprimido o módulo del mismo en cuestión se disuelva completamente y se anota el tiempo de vibración como tiempo de disolución.

20

Tabla 28: La prueba de fragilidad indica el número de comprimidos triturados durante las pruebas, o “aprueba” cuando no se trituraron comprimidos.

Prueba	Fuerza de compresión (kN)	Comprimido n.º 43 Capa 1 (capa de pastilla)	Comprimido n.º 47 Capa 1 (capa de pastilla)	Comprimido n.º 48 Capa 1 (capa de pastilla)
Punto de rotura	10	193 N	237 N	195 N
	20	232 N	239 N	229 N
	30	205 N	249 N	220 N
Fragilidad	10	Aprueba	Aprueba	Aprueba
	20	Aprueba	Aprueba	Aprueba
	30	Aprueba	Aprueba	Aprueba
Tiempo de disolución	10	9 min, 7 s	6 min, 12 s	12 min 10 s
	20	9 min, 41 s	6 min, 38 s	13 min 32 s
	30	9 min, 50 s	7 min, 05 s	16 min 0 s

5 Como puede observarse a partir de la tabla 28, la prueba de puntos de rotura revela que el comprimido n.º 47 que tiene una primera capa a base de sorbitol como alcohol de azúcar da un punto de rotura más alto que el del comprimido n.º 43 que tiene una primera capa a base de isomaltosa como alcohol de azúcar. El comprimido número 43 mostró que la versión prensada con 30 kN en realidad tenía un punto de rotura más bajo que la prensada con 20 kN, lo que indica que la fuerza de prensado de 30 kN sería demasiado alta y que la compresibilidad directa del alcohol de azúcar (isomaltosa) está comprometida.

Además, se observa que todas las capas sometidas a prueba obtuvieron un aprobado en la prueba de fragilidad, lo que significa que ninguna de las cinco de cada versión se evaluó como frágil o triturada durante la fabricación.

Además, la prueba de tiempo de disolución mostró que el comprimido n.º 47 a base de sorbitol generalmente se disolvía más rápido que el comprimido n.º 43 a base de isomaltosa. Además, fuerzas de prensado más altas dieron como resultado un tiempo de disolución más largo.

Finalmente, el comprimido n.º 48 se compara con el comprimido n.º 43. El comprimido n.º 48 es algo similar al comprimido n.º 43, pero además comprende goma xantana. Como se observa a partir de la tabla 28, la adición de goma xantana no afectó de manera perceptible a la prueba de punto de rotura o la prueba de fragilidad; sin embargo, el tiempo de disolución aumentó significativamente de alrededor de 9-10 minutos para el comprimido n.º 43 a aproximadamente 12-16 minutos para el comprimido n.º 48, lo que demuestra el efecto de la goma xantana para retrasar la disolución y, por tanto, la liberación de sus constituyentes, como alcohol de azúcar, sabor, nicotina (si la hay), etc. Al obtener lo anterior, no se observó ningún compromiso del efecto de enmascaramiento de la primera capa.

Ejemplo 33

Evaluaciones de comprimidos de dos capas - segunda capa de los comprimidos n.º 43-46

25 Los comprimidos n.º 43-46 se fabricaron cada uno en tres versiones, donde la presión aplicada usada para prensar la primera capa fue de 10 kN, 20 kN y 30 kN, respectivamente. Se fabricaron cinco comprimidos para cada una de estas versiones. Para cada versión de los comprimidos 43-46, se realizaron en la segunda capa una prueba de punto de rotura, una prueba de fragilidad y una medición del tiempo de disolución.

Tabla 29: La prueba de fragilidad indica el número de comprimidos triturados durante las pruebas, o “aprueba” cuando no se trituraron comprimidos.

Prueba	Fuerza de comp [KN]	Comprimido n.º 43 Capa 2 (capa de FDT)	Comprimido n.º 44 Capa 2 (capa de FDT)	Comprimido n.º 45 Capa 2 (capa de FDT)	Comprimido n.º 46 Capa 2 (capa de FDT)
Punto de rotura	10	50 N	46 N	43 N	13 N
	20	N/A	55 N	62 N	20 N
	30	N/A	72 N	73 N	11 N
Fragilidad	10	1 comprimido	1 comprimido	1 comprimido	5 comprimidos
	20	N/A	Aprueba	Aprueba	5 comprimidos
	30	N/A	Aprueba	Aprueba	5 comprimidos
Tiempo de disolución	10	2 min, 20 s	50 s	50 s	35 s
	20	N/A	1 min, 15 s	50 s	1 min 40 s
	30	N/A	2 min, 08 s	1 min 17 s	2 min 50 s

5 En primer lugar, observando los comprimidos n.º 43-45, la tabla 29 muestra que el punto de rotura de las segundas capas de los comprimidos producidos generalmente aumenta al aumentar la fuerza de compresión de 10 kN a 30 kN.

Sin embargo, la tabla también muestra que la fragilidad puede ser motivo de preocupación. Cabe señalar que el comprimido n.º 43 tuvo un desempeño razonablemente bueno y solo se rompió 1 comprimido durante la prueba.

10 La tabla 29 también muestra que puede existir un equilibrio entre aplicar una fuerza de compresión suficiente para obtener una segunda capa no frágil, pero que el aumento de la fuerza de compresión también afecta el tiempo de disolución.

Además, se observa que el uso de disgregante en la segunda capa (comprimidos n.º 44-45) dio como resultado una disminución del tiempo de disolución en comparación con la ausencia de disgregante en la segunda capa (comprimido n.º 43), y además, el aumento de la cantidad de disgregante como en el comprimido n.º 45 en comparación con el comprimido n.º 44 condujo a una disminución adicional en el tiempo de disolución.

20 Teniendo también en cuenta el comprimido n.º 46, se observa que, si bien se produjeron segundos módulos muy frágiles, se midió un tiempo de disolución bastante corto. Cabe señalar que al evaluar la distribución de tamaño de partícula del manitol usado en los comprimidos n.º 43-44 y 46, el Pearlitol® Flash usado en los comprimidos n.º 44-45, y el eritritol usado en el comprimido n.º 46, el Pearlitol® Flash mostró el tamaño de partícula más pequeño, seguido por el manitol, mientras que el eritritol aplicado (un grado de eritritol no DC) tenía partículas significativamente más grandes. El uso de eritritol de grado no DC con partículas más grandes dio como resultado tiempos de disolución relativamente rápidos.

Ejemplo 34

Evaluaciones de comprimidos de dos capas - comprimido completo del comprimido n.º 45

25 El comprimido número 45 se preparó con las fuerzas de compresión indicadas en la tabla 30.

Tabla 30: Comprimidos completos de dos capas.

Fuerza de compresión Capa 1	Fuerza de compresión Capa 2	Fragilidad	Tiempo de disolución
10 kN	5 kN	Frágil. Decapado de la capa 1 de la capa 2	N/A
5 kN	5 kN	No frágil. Sin decapado	capa 1: 5 min 20 s capa 2: 1 min
8 kN	5 kN	No frágil. Sin decapado	capa 1: 6 min capa 2: 1 min
5 kN	2 kN	No frágil. Sin decapado	Capa 1: 5 min 30 s Capa 2: 45 s.

5 La tabla 30 muestra que es posible comprimir la capa 1 con una fuerza de compresión que es mayor que la fuerza de compresión aplicada a la capa 2, mientras se siguen obteniendo comprimidos que no son demasiado frágiles. Cabe señalar, sin embargo, que puede evitarse el decapado de la capa 2 de la capa 1 si la fuerza de compresión aplicada a la capa 1 no es demasiado alta. Además, los tiempos de disolución medidos fueron completamente aceptables, particularmente porque las segundas capas se disolvieron en 1 minuto, mientras que las primeras capas tardaron más de 5 minutos en disolverse.

Ejemplo 35

10 Pruebas de liberación *in vivo*.

15 Se sometió a prueba un comprimido de muestra en un panel de prueba de 8 personas. Los sujetos de prueba se abstienen de comer y beber al menos 30 minutos antes del inicio de cualquier prueba. La persona de prueba era una persona sana, designada de forma objetiva según requisitos especificados. Después de 0, 0,5, 1, 2, 3, 5 y 10 minutos, se midió el contenido de CBD en el residuo de comprimido restante. El comprimido se sometió a mediciones triples para cada una de las 8 personas de prueba, dando un total de 24 mediciones para cada muestra. Se calculó un promedio de las 24 mediciones y se calculó el % en peso de liberación en función del contenido original de CBD en la muestra. Se midió el contenido de CBD en el residuo de comprimido restante, si aún estaba presente.

20 Se pesó el comprimido y se colocó en la boca, entre la lengua y el paladar. El comprimido se chupó y se giró cada 0,5 minutos. Una vez que se alcanzó el tiempo de prueba deseado (0,5, 1, 2, 3, 5 y 10 minutos), se sacó el comprimido y se pesó directamente en un vaso de medición que va a usarse en el análisis del contenido de API. Se obtuvo un perfil de disolución *in vivo* analizando el contenido del API en el comprimido a diferentes tiempos de disolución.

Ejemplo 36

Pruebas de liberación *in vitro*.

25 Se analizó un comprimido de muestra. Después de 0, 0,5, 1, 2, 3, 5 y 10 minutos, se midió el contenido de CBD en el residuo de comprimido restante. El comprimido se sometió a mediciones triples. Se calculó un promedio de las mediciones y se calculó el % en peso de liberación en función del contenido original de CBD en la muestra. Se midió el contenido de CBD en el residuo de comprimido restante, si aún estaba presente.

30 Se pesó el comprimido. Luego se añadieron 25 ml de tampón fosfato a un tubo de medición de 50 ml con tapón de rosca. Se añadió el comprimido al tubo. El tubo se fijó horizontalmente sobre una mesa de agitación. Después de agitar, se analizó el contenido de API del comprimido. Se obtuvo un perfil *in vitro* analizando el contenido del API en el comprimido a diferentes tiempos de disolución.

Ejemplo 37

CBD administrado a la mucosa oral

35 Se chupó una muestra durante 1 minuto en un panel de prueba de 8 personas de prueba. El sujeto de prueba se abstiene de comer y beber al menos 30 minutos antes del inicio de cualquier prueba. A la persona de prueba no se le permitió tragar durante el procedimiento. Se pesó el comprimido y se colocó en la boca, entre la lengua y el paladar. El comprimido se chupó y se giró cada 10 segundos. Después de un minuto, se obtuvo saliva de la persona de prueba y se recogió en un recipiente para su posterior análisis. En las pruebas de liberación de 2 minutos, se siguió el mismo procedimiento hasta los 2 minutos, cuando se recogió la última muestra de saliva y se añadió al mismo recipiente para el análisis agregado. La persona de prueba era una persona sana, designada de forma objetiva según requisitos especificados. La muestra de saliva agregada se recogió después de 2 minutos y se midió el contenido de CBD en la saliva. También se midió el contenido de CBD en el residuo restante. El residuo, si todavía estaba presente, se colocó

en un matraz, se pesó y se analizó. El residuo, si todavía estaba presente, y la saliva se sometieron a 3 mediciones triples para cada una de las 8 personas de prueba, dando un total de 24 mediciones para cada muestra. Se calculó un promedio de las 24 mediciones y se calculó el % en peso de liberación. Comparando la cantidad de CBD en el residuo y la cantidad de CBD en la saliva, pudo estimarse la cantidad de CBD administrada a la mucosa oral.

5 Ejemplo 38

Configuración de la prueba de evaluación sensorial

Además de las mediciones de liberación, ya sea *in vivo* o *in vitro*, se realizaron pruebas sensoriales para revelar características y propiedades muy importantes de los comprimidos. Estos parámetros sensoriales son importantes como indicadores de la estructura de la composición de comprimido. La estructura es la guía subyacente sobre cómo se asemeja el comprimido a la estructura de un comprimido comparativo, que se establece como estándar en la serie de pruebas, es decir, los comprimidos se comparan entre sí en la serie de pruebas de preferiblemente 5 muestras. La configuración de la prueba estuvo compuesta por 8 personas de prueba en un panel de prueba. Todos los participantes en la prueba eran individuos sanos designados de forma objetiva según requisitos especificados. El análisis sensorial se realizó según la norma ISO 4121-2003 en condiciones de prueba según la norma ISO 8589. El resultado es un promedio de los resultados de los 8 individuos.

Los participantes de la prueba dieron una calificación de "+" a "+++++", donde "+" es pobre y "+++++" es excelente, es decir, "+++++" significa que el comprimido era excelente en comparación con el estándar, "+++" significa que el comprimido era comparable al estándar y "+" significa que el comprimido estaba muy lejos de ser comparable al estándar. "0" indicó que no se sometió a prueba.

20 Se sometieron a prueba cuatro parámetros diferentes en un panel de prueba:

Friabilidad	Sabor	Dulzor	Notas desagradables
-------------	-------	--------	---------------------

"Textura": la impresión general del comprimido cuando se coloca en la boca con respecto a elementos tales como dureza, rugosidad y suavidad.

25 "Friabilidad": la impresión del comprimido cuando se coloca en la boca y comienza a chuparse. Por ejemplo, una estructura muy dura y viscosa dio una calificación muy baja y una estructura muy frágil también dio una calificación muy baja.

"Sabor": la impresión general del comprimido cuando se chupa con respecto al sabor. Por ejemplo, una experiencia de sabor muy baja dio una calificación muy baja y una experiencia de sabor demasiado alta que no era comparable al estándar también dio una calificación muy baja.

30 "Dulzor": la impresión general del sabor del comprimido cuando se chupa con respecto al dulzor. Por ejemplo, si el dulzor disminuía rápidamente, se dio una calificación muy baja y si el dulzor era demasiado alto dando una sensación incómoda, también se dio una calificación muy baja.

35 "Notas desagradables": la impresión general de la nota desagradable del uno o más cannabinoides en la composición cuando se chupa. Por ejemplo, si se experimentaban en la garganta notas desagradables (hierba, notas amargas, irritación en la garganta), se dio una calificación baja y si se experimentaban otras sensaciones incómodas, también se dio una calificación baja.

Ejemplo 39

Evaluación sensorial de comprimido de dos capas de cannabinoide según el ejemplo 14B

Tabla 31: Resultados de la prueba sensorial según la configuración de prueba del ejemplo 38.

Comprimido	Textura	Sabor	Dulzor	Notas desagradables
41	+++	+++	++++	+++
42	+++	+++	++++	+++
43	+++	++++	++++	++++
44	++	++++	++++	++++
45	++	++	+++	++++
46	+++	+++	+++	++++
47	++++	+++	++++	++++
48	++++	+++	+++	++++

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de cannabinoide de disgregación rápida, que comprende:
- una composición de alcohol de azúcar que comprende una o más partículas de alcohol de azúcar en una cantidad de al menos el 20 % en peso del comprimido,
- 5 una composición de cannabinoide que comprende uno o más cannabinoides, y
- una composición de disgregante que comprende uno o más disgregantes que pueden funcionar disgregando el comprimido en un periodo de 2 minutos o menos en contacto con la saliva oral, en donde al menos una parte del uno o más cannabinoides está asociada reversiblemente con al menos una parte de la una o más partículas de alcohol de azúcar mediante adsorción a dicha una o más partículas de alcohol de azúcar en una premezcla antes de aplicarse en la formulación de comprimido junto con la formulación de alcohol de azúcar.
- 10
2. El comprimido según la reivindicación 1, en donde el uno o más disgregantes están presentes en una cantidad del 0,5 al 25 % en peso del comprimido.
3. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el uno o más disgregantes se seleccionan del grupo que consiste en almidón, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LHPC), un superdisgregante y combinaciones de los mismos.
- 15
4. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el uno o más disgregantes comprenden un superdisgregante seleccionado del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato sódico de almidón y combinaciones de los mismos.
5. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el uno o más disgregantes comprenden polivinilpirrolidona reticulada.
- 20
6. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la una o más partículas de alcohol de azúcar se seleccionan del grupo que consiste en xilitol, lactitol, sorbitol, maltitol, eritritol, isomaltosa y combinaciones de los mismos.
7. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos una parte del uno o más cannabinoides está asociada reversiblemente con de 1:10 a 1:4 en peso de la una o más partículas de alcohol de azúcar.
- 25
8. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el uno o más cannabinoides se aplican mediante pulverización a dichas una o más partículas de alcohol de azúcar.
9. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la razón en peso del uno o más cannabinoides con respecto a la una o más partículas de alcohol de azúcar es de 1:30 a 1:1.
- 30
10. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un aglutinante, tal como un aglutinante seco o húmedo.
11. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en edulcorantes de alta intensidad, sabores, agentes quelantes, deslizantes, colorantes y combinaciones de los mismos.
- 35
12. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el uno o más cannabinoides se seleccionan del grupo que consiste en cannabidiol (CBD), ácido cannabidiólico (CBDA), cannabidivarina (CBDV) y combinaciones de los mismos.
13. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el uno o más cannabinoides se seleccionan del grupo que consiste en tetrahidrocannabinol (THC), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), tetrahidrocannabivarina (THCV) y combinaciones de los mismos.
- 40
14. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el uno o más cannabinoides comprenden al menos un fitocannabinoide que forma parte de un extracto, y/o al menos un cannabinoide aislado.
15. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el comprimido comprende un agente autoemulsionante.
- 45
16. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el comprimido comprende un portador lipídico para el uno o más cannabinoides.
17. El comprimido según la reivindicación 16, en donde el portador lipídico comprende uno o más terpenos.
18. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el comprimido comprende un módulo de comprimido adicional que tiene una composición diferente.