

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 960 689**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
A61K 47/26	(2006.01) A61P 3/10	(2006.01)
A61K 31/12	(2006.01) A61K 38/48	(2006.01)
A61K 36/324	(2006.01) A61K 31/05	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01) A61K 36/185	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01) A61K 31/352	(2006.01)
A61P 25/16	(2006.01) A61P 3/04	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)	
A61P 29/00	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2019 PCT/EP2019/068538**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2020 WO20011855**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2019 E 19736735 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2023 EP 3820529**

54 Título: **Solubilizado con curcumina y al menos el cannabinoide THC como una sustancia activa adicional**

30 Prioridad:
11.07.2018 WO PCT/EP2018/068731

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.03.2024

73 Titular/es:
**AQUANOVA AG (100.0%)
Birkenweg 8-10
64295 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:
BEHNAM, DARIUSH

74 Agente/Representante:
DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 960 689 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

Solubilizado con curcumina y al menos el cannabinoide THC como una sustancia activa adicional

5 La invención se refiere a un solubilizado que comprende curcumina y al menos el cannabinoide THC. Además, la invención se refiere a un fluido que contiene tal solubilizado, a una cápsula llena de tal solubilizado o fluido, y a un complemento alimenticio y/o fármaco que contiene tal solubilizado.

10 Se debate la curcumina como una sustancia activa basada en varias propiedades farmacológicas potenciales. Por ejemplo, existen indicios del efecto antioxidante y también del efecto antiinflamatorio de la curcumina, así como de su eficacia contra virus y bacterias, y contra el cáncer. Por lo tanto, podrían ser indicaciones, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, tumores colorrectales, cáncer de páncreas y disfunción hepática.

15 Los cannabinoides son productos de transformación y análogos sintéticos de algunos fenoles terpénicos que se encuentran principalmente en las plantas de cáñamo (*Cannabis*).

20 El término "planta de cáñamo" o "planta de cannabis" abarca la *Cannabis sativa* de tipo salvaje y también variantes de la misma, incluyendo *Cannabis* quimiovar, que contiene naturalmente diferentes cantidades de los diversos cannabinoides, *Cannabis sativa* subespecie *indica* y también plantas que son el resultado de cruces genéticos, autocruces o híbridos de los mismos.

25 La planta de cannabis contiene al menos 113 cannabinoides del grupo de los fenoles terpénicos. Uno de estos cannabinoides es el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC). Se cree que el tetrahidrocannabinol (THC) como sustancia psicoactiva causa principalmente el efecto psicodélico de los productos de cannabis. La planta contiene naturalmente THC en forma de dos ácidos de THC que se convierten en THC al calentar el material vegetal.

Además del efecto psicodélico, al THC se le atribuyen considerables propiedades médicas, como efectos analgésicos y relajantes, estimulantes del apetito, antioxidantes y neuroprotectores, además de aliviar el glaucoma "estrella verde".

30 Además, el cannabis contiene una variedad de no cannabinoides con diversas propiedades farmacológicas. Existen algunos indicios de que cannabinoides como el cannabinol (CBN), cannabidiol (CBD) y otros modifican los efectos del Δ^9 -THC.

35 Los cannabinoides sintéticos pueden producirse de forma semisintética, es decir, a partir de cannabinoides naturales, o de forma totalmente sintética a partir de materias primas simples. También hay otras plantas que pueden producir sustancias activas que son efectivas en el cuerpo humano a través de los mismos mecanismos que los cannabinoides de la planta del cáñamo.

40 Para poder ingresar al torrente sanguíneo después de la ingesta oral, el principio activo ha de atravesar la barrera sanguínea del intestino delgado, luego se metaboliza en el hígado y entra en la vena hepática como una fracción biodisponible. El resto del principio activo total ingerida y liberada en el organismo se degrada por la microbiota en el intestino o se elimina con las heces o la bilis.

45 En el documento WO 2018/061007 A1 se aborda la mejora de la biodisponibilidad de los cannabinoides y se describen formulaciones de cannabinoides que contienen al menos un aceite, al menos un emulsionante hidrófilo al menos un coemulsionante y/o co-disolvente y al menos 0,1 en peso % de un cannabinoide. Tales formulaciones pueden contener tanto cannabinoides como curcumina.

50 En el documento WO 2016/022936 se describe una forma de dosificación oral mejorada con respecto al tránsito gastrointestinal de cannabinoides o extractos estandarizados de marihuana. Los ingredientes activos se almacenan en un medio aceitoso disuelto con al menos un emulsionante para promover la autoemulsificación.

55 También en la publicación de H. Rosenkrantz et al.: "Oral and parenteral formulation of marijuana constituents" en el Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 61, n.º 7, páginas 1106 a 1112, se describen emulsiones que contienen THC en una proporción igual o inferior al 10% en peso en una formulación con aceite de sésamo y polisorbato 80.

60 El inventor ya ha creado un solubilizado de curcumina que presenta una biodisponibilidad significativamente más elevada en comparación con la curcumina nativa. Este solubilizado se describe en la solicitud de patente internacional WO 2014094921 A1. Sorprendentemente, se ha descubierto en varios estudios que, debido a su alta biodisponibilidad, este solubilizado de curcumina en su formulación específica también tiene un efecto inesperadamente mayor sobre la reducción de los síntomas de enfermedades que están particularmente asociadas con la inflamación o el cáncer.

65 La toxicidad debida a la micelización del principio activo de acuerdo con la invención en comparación con la forma nativa podría descartarse sobre la base de estudios con ensayos MTT para la viabilidad celular ("viabilidad"). La verificación de la vitalidad celular mediante el ensayo MTT se basa en la reducción del colorante amarillo soluble en agua bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) en un formazán azul-violeta insoluble en agua.

Por lo tanto, el inventor se ha propuesto la tarea de proporcionar una formulación que ponga a disposición del organismo humano o animal las propiedades curativas o de promoción de la salud de la curcumina en vista de una combinación con al menos THC como un cannabinoide como sustancia activa adicional. En particular, es un objeto de la invención proporcionar la mayor biodisponibilidad posible de curcumina en combinación con al menos un cannabinoide.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar THC nutricional y/o farmacológicamente aceptables. Más particularmente, es un objeto de la invención proporcionar THC en una forma que, cuando se mezcla con agua, da una mezcla libre de turbidez para el ojo humano.

Estos objetos se resuelven de una manera sorprendentemente simple con un solubilizado según la reivindicación 1. Este solubilizado se compone de curcumina con una proporción menor o igual al 10% en peso, preferiblemente menor o igual a 8 % en peso, especialmente preferido de 3% en peso a 7% en peso, preferiblemente de 1% en peso a 3% en peso, y al menos tetrahidrocannabinol (THC) como al menos otro ingrediente activo, así como polisorbato 80 o una mezcla de polisorbato 80 y polisorbato 20 o de polisorbato 80 y al menos un éster de sacarosa de ácidos grasos alimentarios, donde el solubilizado contiene opcionalmente hasta el 20% en peso, preferiblemente hasta el 15% en peso de etanol y/o hasta el 25% en peso, preferiblemente entre 12% en peso y 20% en peso, con especial preferencia hasta 10% en peso de glicerina y/o adicionalmente hasta 10% en peso, preferiblemente hasta un 7% en peso de agua.

La invención también proporciona un solubilizado que consiste en THC con una proporción menor o igual al 10% en peso, preferiblemente menor o igual al 5% en peso, de forma especialmente preferible del 0,3% en peso al 3% en peso, y polisorbato 80 o una mezcla de polisorbato 80 y polisorbato 20 o de polisorbato 80 y al menos un éster de sacarosa de ácidos grasos alimentarios, donde el solubilizado contiene opcionalmente hasta un 20% en peso, preferiblemente hasta un 15% en peso de etanol y/o hasta el 25% en peso, preferiblemente entre el 12% y el 20% en peso, de forma especialmente preferible hasta el 10% en peso de glicerina y/o adicionalmente hasta un 10% en peso, preferiblemente hasta un 7% en peso de agua.

Un tal solubilizado puede usarse en mezclas con solubilizados de curcumina. Estas también pueden contener otras sustancias activas. El solubilizado de THC *per se* ofrece, además, la ventaja de proporcionar THC en una forma que se pueda administrar por vía oral, por ejemplo, en bebidas o como relleno de cápsulas. La solubilización del THC, de acuerdo con la invención, proporciona una protección eficaz contra la oxidación de esta sustancia activa. Con la protección oxidativa mejorada del THC, la invención permite proporcionar productos con una vida útil más larga.

En un perfeccionamiento ventajoso, el solubilizado se desarrolla en una forma que se puede administrar por vía oral, en particular, en una dosis de curcumina en el intervalo de 0,5 mg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal, preferiblemente, en una dosis de 0,81 mg/kg de peso corporal, en particular, una vez al día.

En el marco de la presente solicitud, el término “sustancia activa” se refiere a una sustancia que está presente en una concentración farmacéuticamente eficaz y se añade preferiblemente con el fin de tener un efecto farmacéutico. En este caso, se entiende que el nombre del principio activo respectiva incluye también sustancias que se convierten en el cuerpo en la respectiva sustancia activa y/o en su forma biológicamente activa.

Una sustancia activa en el contexto de la presente solicitud es THC. Además, las “sustancias activas” en el sentido de la presente solicitud incluyen fitoquímicos secundarios que son producidos como compuestos químicos por las plantas, ni en el metabolismo energético ni en el metabolismo constructivo (anabólico) o destructivo (catabólico). Un grupo de fitoquímicos secundarios y, por tanto, sustancias activas en el sentido de la presente solicitud son los flavonoides. Las “sustancias activas” en el sentido de la presente solicitud también incluyen polifenoles naturales como el resveratrol o los polifenoles de regalíz y fenoles naturales, en particular calconas como xantohumol. También se incluyen los extractos de plantas, es decir, sustancias extraídas de plantas o partes de plantas utilizando un extractante. Estos incluyen extractos de lúpulos. El principio activo se denomina “extracto” incluso si todavía está disuelta en el extractante. Además, el término “esencia” se puede utilizar para un extracto.

Las “sustancias activas” en el sentido de la presente solicitud también incluyen enzimas. Un ejemplo de una enzima como “sustancia activa” en el sentido de la presente solicitud es la serrapeptasa. Sin embargo, la solicitud no se limita a esta enzima.

El extracto de la resina del árbol de incienso, extracto de *Boswellia serrata*, contiene varios triterpenos pentacíclicos que, en conjunto, a menudo se denominan ácidos boswélicos totales (“BA totales”). El término “ácidos boswélicos” se refiere a un grupo de compuestos químicos que se encuentran naturalmente en la resina de los árboles de incienso mencionados anteriormente. Las dos estructuras básicas son el ácido α -boswélico y el ácido β -boswélico. Además, se conocen algunos derivados de los ácidos boswélicos, en particular, compuestos que portan un grupo ceto en la posición 11 y/o que están acetilados en la posición 3. Los ácidos boswélicos que actualmente se consideran importantes en términos de efectos farmacológicos incluyen en particular el ácido α -boswélico “ α BA” y el ácido β -boswélico “ β BA” y sus derivados ácido 11-ceto- β -boswélico “KBA” (CAS 17019-92-0) y ácido 3-O-acetil-11-ceto- β -boswélico (AKBA) (CAS 67416-16-9), así como el ácido 3-O-acetil- α -boswélico “AcBA” y ácido 3-O-acetil- β -boswélico “A β BA”. En particular, se considera que el derivado AKBA tiene un efecto antiinflamatorio.

En el contexto de la presente solicitud, el término "Boswellia", en particular, el término "Boswellia solubilizado" se utiliza en el sentido de que el término "Boswellia" se refiere a las sustancias activas de la resina del árbol de incienso, es decir, a al menos un ácido boswélico y/o a al menos un derivado de un ácido boswélico. El término "solubilizado de ácido boswélico" se refiere a este respecto a una formulación micelar de al menos un ácido boswélico. Esta también puede contener al menos un derivado de ácido boswélico.

El xanthohumol es un flavonoide que se encuentra naturalmente en lúpulos. Es un polifenol vegetal prenilado que se asigna a las chalconas y hasta ahora solo se ha identificado en lúpulos. Las variedades de lúpulo amargo presentan un contenido significativamente más alto en xanthohumol que las variedades aromáticas. En las pruebas, se encontró que el xanthohumol es eficaz contra la aparición y el desarrollo de células cancerosas. Además, se descubrió en experimentos de laboratorio que el xanthohumol es capaz de proteger las células nerviosas del cerebro y, por tanto, podría ayudar a ralentizar el curso de enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o de Parkinson.

La Serratia peptidasa o serrapeptasa es una enzima proteolítica producida por la bacteria Serratia que vive en el intestino del gusano de seda. Se dice que la serrapeptasa tiene efectos beneficiosos para aliviar el dolor, la inflamación, la hinchazón traumática y la secreción excesiva de moco por parte del organismo. Se dice que es eficaz como antiinflamatorio y analgésico similar al ácido acetilsalicílico, ibuprofeno u otros analgésicos no esteroideos. También se dice que induce una actividad fibrinolítica antiinflamatoria y antiedematosa en el tejido. Como todas las enzimas, la serrapeptasa es sensible a los ácidos producidos por el estómago. Por tanto, la disposición en una formulación que permita el paso gástrico es un objeto de la invención.

El solubilizado de acuerdo con la invención puede contener uno o más ácidos boswélicos y/o uno o más derivados de ácido boswélico en un contenido total menor o igual al 10 % en peso, preferiblemente menor o igual al 5 % en peso, de forma particularmente preferible del 2 % en peso al 4 % en peso.

Debido a la alta proporción de Boswellia, la invención contempla, en una configuración ventajosa de la misma, que el solubilizado contenga un extracto obtenido a partir de la resina de la planta *Boswellia serrata* por extracción utilizando acetato de etilo, como fuente del uno o más ácidos boswélicos y/o uno o más derivados del ácido boswélico, donde los ácidos boswélicos están contenidos en una concentración de al menos el 85 % en peso en este extracto.

El solubilizado según la invención puede contener xanthohumol en una proporción menor o igual al 10 % en peso, preferiblemente, menor o igual al 5 % en peso, de forma particularmente preferible del 1 % en peso al 3 % en peso.

Debido a la alta proporción de xanthohumol, la invención contempla, en una configuración ventajosa, que el solubilizado contenga un extracto etanólico de resinas duras de lúpulos como fuente de xanthohumol, con una concentración de xanthohumol en este extracto en un intervalo entre el 65 % en peso y el 95 % en peso, preferiblemente, con una concentración en un intervalo del 80 % al 92 % en peso. En particular, los productos "Xantho-Flav Pure" o "Xantho-Flav" que se explicarán a continuación con más detalle pueden usarse como fuente de xanthohumol en el contexto de la invención.

El solubilizado según la invención puede contener serrapeptasa en un intervalo de hasta el 3 % en peso, preferiblemente en un rango entre el 0,1 % en peso y el 2 % en peso, de forma particularmente preferible en un rango entre el 0,18 % en peso y el 0,35 % en peso.

También se puede proporcionar o emplear ventajosamente un solubilizado que consiste en o que comprende curcumina y al menos THC como sustancia activa adicional en el marco de la invención para su uso particular como antibiótico y/o como fármaco en el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias cáncer, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, obesidad, hipercolesterolemia, hiperglucemia, diabetes, síndrome metabólico y/o enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple (EM), para reducir la grasa visceral, para termogénesis, para reducir el colesterol, en particular, el colesterol LDL, y/o glucosa en sangre y/o triglicéridos en la sangre, para mejorar la densidad del pigmento macular, para reducir el estrés oxidativo y/o para reducir la acumulación de grasa en los hepatocitos, en particular, como fármaco para el tratamiento y/o prevención del hígado graso, ataxia de Friedreich, enfermedades lisosomales, en particular, enfermedad de Tay-Sachs, arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares, artritis.

En particular, la invención proporciona los solubilizados descritos con anterioridad para su uso como fármaco antiinflamatorio y/o como antibiótico y/o como fármaco con efecto contra el cáncer, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, obesidad, hipercolesterolemia, hiperglucemia, diabetes, síndrome metabólico y/o enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple (EM), para reducir la grasa visceral, para la termogénesis, como fármaco para reducir el colesterol, en particular, con respecto al colesterol LDL y/o como fármaco con efecto para reducir la glucosa en sangre y/o los triglicéridos en la sangre, para mejorar la densidad del pigmento macular, para reducir el estrés oxidativo y/o para reducir la acumulación de grasa en los hepatocitos, en particular, como fármaco con efecto contra el hígado graso, la ataxia de Friedreich, las enfermedades lisosomales, en particular, la enfermedad de Tay-Sachs, la arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares, artritis.

Dependiendo de los otros componentes contenidos en el solubilizado, para proporcionar micelas estables de las sustancias activas en el marco de la invención, la proporción de emulsionante, en particular, la proporción de polisorbato puede ser de al menos un 70 % en peso, preferiblemente, encontrarse en el intervalo entre el 75 % en peso y el 95 % en peso, de forma particularmente preferible, encontrarse en el intervalo entre el 79 % en peso y el 88 % en.

Dependiendo del caso de aplicación, el solubilizado según la invención puede contener por ejemplo hasta un 20 % en peso, preferiblemente, hasta un 15 % en peso de etanol y/o hasta un 25 % en peso, preferiblemente, entre el 12 % en peso y el 20 % en peso, de forma particularmente preferible hasta un 10 % en peso de glicerol, y/o adicionalmente hasta un 10 % en peso, preferiblemente, hasta un 7 % en peso de agua. La adición de etanol permite reducir la proporción de emulsionante, en particular, la proporción de polisorbato, lo que supone una ventaja en vista del valor de IDA del polisorbato (25 mg/kg de peso corporal) recomendado por la OMS. La proporción de emulsionante, en particular, la proporción de polisorbato también puede reducirse mediante la adición de glicerol.

Los solubilizados según la invención también tienen una distribución de tamaño de partícula estrecha con tamaños de partícula medios pequeños, incluso en las condiciones fisiológicas de un tránsito gástrico; preferiblemente, la distribución del diámetro de las micelas en una dilución del solubilizado con agua destilada en una proporción de 1:500 a pH 1,1 y 37 °C varía de aproximadamente $d_{10} = 6$ nm a aproximadamente $d_{90} = 20$ nm. Estos valores se determinaron a partir de una distribución de volumen. Los detalles del análisis del tamaño de partícula de las micelas de los solubilizados se explicarán a continuación.

Mediante una medición de la turbidez del solubilizado, que es mucho más accesible a las técnicas de medición se obtiene una indicación de la biodisponibilidad mejorada en comparación con las composiciones de al menos THC o de curcumina y al menos THC como sustancia activa adicional que no se han micelado según la invención. Como resultado de la formulación según la invención, la turbidez del solubilizado es preferiblemente menor que 25 FNU, más preferiblemente, menor que 3 FNU, medida por medición de luz dispersa utilizando luz infrarroja de acuerdo con las especificaciones de la norma ISO 7027 en una dilución del solubilizado en una relación de 1:50 en agua en condiciones fisiológicas (pH 1,1 y 37 °C).

Con el fin de facilitar la aplicación oral de un solubilizado según la invención de una manera más simple y conveniente para el consumidor o paciente, la invención también proporciona una cápsula llena con un solubilizado como se ha descrito anteriormente, en donde la cápsula está diseñada como una cápsula de gelatina blanda o una cápsula de gelatina dura o una cápsula blanda sin gelatina o una cápsula dura sin gelatina, por ejemplo, una cápsula de celulosa.

Además, en el marco de la invención, el solubilizado según la invención puede incorporarse a otros fluidos, en particular, líquidos. Las pequeñas micelas llenas de sustancia activa se mantendrán al hacerlo. Por lo tanto, la invención también proporciona un fluido que contiene el solubilizado descrito anteriormente, en donde el fluido está selecciona del grupo que comprende alimentos, complementos alimenticios, bebidas, cosméticos y productos farmacéuticos. En el contexto de la invención, el fluido puede comprender, en particular, una dilución acuosa del solubilizado.

Para producir un solubilizado según la invención que comprenda curcumina y al menos un THC como sustancia activa adicional, se pueden mezclar solubilizados preparados individualmente o preparar directamente un solubilizado que contenga curcumina y al menos un cannabinoide como sustancia activa adicional.

La invención proporciona además un método para producir un solubilizado descrito anteriormente. Si se desea la comicelización de curcumina y al menos un cannabinoide como sustancia activa adicional, la invención proporciona la siguiente primera variante de un método de preparación, con las siguientes etapas

(a) proporcionar polisorbato 80 y/o polisorbato 20 y/o al menos un éster de sacarosa de ácidos grasos alimentarios y/o una mezcla de emulsionantes seleccionados del grupo que comprende polisorbato 20, polisorbato 80 y ésteres de sacarosa de ácidos grasos alimentarios;

(b) añadir THC, en particular, en forma de aceite de THC,

(c) añadir curcumina en polvo,

en donde la etapa (a) comprende calentar a una temperatura en el rango de 40 °C a 62 °C, preferiblemente, a una temperatura en el rango de 45 °C a 57 °C, de forma particularmente preferible a una temperatura en el rango de 48 °C a 52 °C; y en donde la etapa (b) comprende calentar a una temperatura en el rango de 82 °C a 97 °C, preferiblemente, a una temperatura en el rango de 83 °C a 92 °C, de forma particularmente preferible a una temperatura en el rango de 85 °C a 89 °C; en donde esta temperatura se mantiene en la etapa (c).

Este método de preparación permite producir un solubilizado que, en una dilución acuosa, es capaz de formar micelas cargadas tanto de curcumina como de al menos THC como sustancia activa adicional. Para este propósito, también es posible mezclar las al menos dos sustancias activas entre sí en una etapa preparatoria bajo un control de temperatura convenientemente adaptado y luego agregarlas en forma combinada, como una mezcla.

- En el contexto de la invención, el THC se utiliza, en particular, en forma de aceite de THC. En principio, en el marco de la invención, se puede utilizar cualquier formulación como fuente de THC. Por ejemplo, es posible utilizar aceites de THC, en particular, los conocidos como aceites, pastas, polvos, formas cristalinas y/o aislados de THC de "espectro completo"; todas las formulaciones mencionadas contienen al menos THC. En principio, también es posible utilizar extractos de THC para obtener un solubilizado según la invención. Las formulaciones mencionadas pueden ser aquellas que contienen esencialmente THC, por ejemplo, en lo que se conoce como "aceite de THC". Sin embargo, también es posible proporcionar mezclas de sustancialmente THC con porciones de al menos un cannabinoide adicional en una formulación de THC que se utiliza como "THC" en el marco de la invención.
- 5 Durante la etapa b), también se pueden incorporar otras sustancias activas como, por ejemplo, extracto de *Boswellia serrata* y/o xantohumol.
- Adicional o alternativamente, también se pueden incorporar en la etapa (c) otras sustancias activas como, por ejemplo, serrapeptasa.
- 15 En particular, en este caso, antes de la etapa (b) se lleva a cabo una etapa (b1) de adición de agua a una temperatura en el rango de 40 °C a 62 °C, preferiblemente, a una temperatura en el rango de 45 °C a 57 °C, de forma particularmente preferible a una temperatura en el rango de 48 °C a 52 °C.
- 20 Adicional o alternativamente, en la etapa (b1) también se puede llevar a cabo la adición de etanol a una temperatura en el rango de 40 °C a 62 °C, preferiblemente, a una temperatura en el rango de 45 °C a 57 °C, de forma particularmente preferiblemente a una temperatura en el rango de 48 °C a 52 °C.
- La invención también se refiere a solubilizados que presentan en dilución acuosa tanto micelas cargadas con curcumina sola como también con otra sustancia activa sola, al menos inmediatamente después de su preparación. Por lo tanto, la invención también proporciona un método para producir un solubilizado descrito anteriormente mezclando un solubilizado de curcumina y al menos un solubilizado de THC, en particular, en una relación cuantitativa de 1:1.
- 25 Con este fin, la invención proporciona un método para producir un solubilizado de THC con las siguientes etapas:
- 30 (a) Proporcionar polisorbato 80 o una mezcla de polisorbato 80 y polisorbato 20 o de polisorbato 80 y al menos un éster de sacarosa de ácidos grasos alimentarios,
- (b) añadir THC, por ejemplo, en forma de aceite de THC,
- 35 en donde en la etapa (a) se lleva a cabo un calentamiento a una temperatura al menos en un rango de 40 °C a 62 °C, preferiblemente, a una temperatura en un rango de 45 °C a 57 °C, de forma particularmente preferible a una temperatura en un rango de 48 °C a 52 °C;
- 40 y en donde en la etapa (b) se lleva a cabo un calentamiento a una temperatura en un rango de 82 °C a 97 °C, preferiblemente, a una temperatura en un rango de 83 °C a 92 °C, de forma particularmente preferible a una temperatura en un rango de 85 °C a 89 °C.
- En la etapa (a) también se puede aumentar la temperatura a un valor en un rango de 82 °C a 97 °C, preferiblemente, a una temperatura en un rango de 83 °C a 92 °C, de forma particularmente preferible a una temperatura en un rango de 85 °C a 89 °C. Como preparación, es posible realizar una etapa de
- 45 (a1) mezcla de glicerol y THC, por ejemplo, en forma de aceite de THC, para producir una solución; en donde en la etapa (a1) se lleva a cabo un calentamiento a una temperatura en un intervalo de 82 °C a 97 °C, preferiblemente, a una temperatura en un intervalo de 83 °C a 92 °C, de forma particularmente preferible a una temperatura en un intervalo de 85 °C a 89 °C.
- También es posible dentro del marco de la invención, como preparación de la misma, realizar una etapa
- 55 (a11) de mezcla de agua y al menos un éster de sacarosa de un ácido graso comestible, en donde en la etapa (a11) se lleva a cabo un calentamiento a al menos una temperatura en un intervalo de 40 °C a 62 °C, preferiblemente, a una temperatura en un intervalo de 45 °C a 57 °C, de forma particularmente preferible a una temperatura en un intervalo de 48 °C a 52 °C y se lleva a cabo una etapa
- 60 (a12) de adición de polisorbato 20 y/o polisorbato 80 a la mezcla producida en la etapa (a11), en donde en la etapa (a12) se lleva a cabo un calentamiento a una temperatura en un intervalo de 82 °C a 97 °C, preferiblemente, a una temperatura en un intervalo de 83 °C a 92 °C, de forma particularmente preferible a una temperatura en un intervalo de 85 °C a 89 °C.
- 65 Después de la etapa (a1) o de la etapa (a11), o de la etapa (a12), se añade el cannabinoide en la etapa (b).

La invención se explicará en lo sucesivo con más detalle mediante formas de realización a modo de ejemplo. Se usaron los siguientes componentes.

Curcumina

5 Como curcumina se utilizó el producto denominado “Turmeric Oleoresin Curcumin Powder 95 %” (polvo de curcumina con oleoresina de cúrcuma al 95 %) con el código de producto EP-5001 de Green Leaf Extraction Pvt Ltd., Kerala, India. El polvo de curcumina tiene el número CAS 458-37-7.

10 Es un producto natural obtenido por extracción con disolvente de los rizomas de *Curcuma Longa*. El contenido en curcumina del polvo es al menos el 95 %, según las especificaciones del fabricante. Este contenido en curcumina se determina mediante el método ASTA 18.0.

15 Como alternativa al polvo de curcumina “oleoresin turmeric 95 %” (oleoresina de cúrcuma al 95 %) de Green Leaf mencionado anteriormente, las formas de realización a modo de ejemplo descritas a continuación también pueden utilizar como curcumina, por ejemplo, extracto de curcumina al 95 % de Neelam Phyto-Extracts, Mumbai, India o curcumina BCM-95-SG o curcumina BCM-95-CG de eurochem GmbH, Grobenzell, Alemania, o Curcuma Oleoresin 95 % de Henry Lamotte OILS GmbH, Bremen, Alemania.

20 THC

El aceite de THC se utilizó como fuente de THC.

Boswellia

25 En el marco de la presente solicitud, el término “Boswellia” se refiere, en particular, a un extracto de la resina de la planta de incienso. Específicamente, se utilizó un extracto de la especie *Boswellia serrata*. Se trataba de un extracto obtenido por extracción con acetato de etilo de la resina de la planta con el nombre botánico *Boswellia serrata* con el código de producto “HC22519” fabricado por Frutarom Belgium NV, Londerzeel, Bélgica. Un solubilizado que contiene este extracto también se denomina “solubilizado de ácido boswélico” debido a su contenido en ácidos boswélicos.

30 Además de extractos de la resina de la planta de incienso, también se pueden utilizar ácidos boswélicos y/o derivados de ácidos boswélicos para el fin del solubilizado de acuerdo con la invención. En particular, se pueden considerar el ácido alfa-boswélico (número CAS 471-66-9), ácido beta-boswélico (número CAS 631-69-6) y sus derivados, ácido 3-O-acetil-alfa-boswélico (Número CAS 89913-60-0), ácido 3-O-acetil-beta-boswélico (número CAS 5968-70-7), ácido 11-ceto-beta-boswélico (KBA, número CAS 17019-92-0) y ácido 3-O-acetil-11-ceto-beta-boswélico (AKBA, número CAS 67416-61-9).

Xanthohumol

40 Como fuente de xanthohumol se utilizaron los productos “Xantho-Flav” o “Xantho-Flav Pure” de la marca “Hopsteiner” de Simon H. Steiner, Hopfen, GmbH, Mainburg, Alemania. Ambos son productos naturales elaborados a partir de lúpulos. El componente activo es el polifenol de lúpulo xanthohumol. Se trata de un polvo de color amarillo con un contenido en xanthohumol entre el 65 % y el 85 % en “Xantho-Flav” y al menos un 85 % en “Xantho-Flav Pur”, según las especificaciones del fabricante.

45 El fabricante cuantifica las concentraciones de xanthohumol e isoxanthohumol en “Xantho-Flav Pur” de acuerdo con el análisis espectrofotométrico UV o HPLC EBC 7.8 mediante el patrón de calibración externo de XN puro (370 nm) o IX (290 nm). “Xantho-Flav Pur” contiene el flavonoide prenilado xanthohumol en una concentración muy alta. Para las formas de realización a modo de ejemplo en el marco de la presente solicitud, se utilizó “Xantho-Flav Pur” de número de lote 9432.

Serrapeptasa

55 El producto denominado Serratiopeptidase 20.000 U/mg de Shaanxi Pioneer Biotech Co.Ltd. con el número de lote PBD 20170708 se utilizó como serrapeptasa. Este es un polvo de color blanco grisáceo a marrón claro. La unidad enzimática (U) es una unidad que desde entonces ha sido reemplazada por el katal para indicar actividad enzimática. Dado que los valores numéricos cambian cuando se usa katal, la unidad enzimática (U) continúa usándose en medicina y química clínica. Una unidad enzimática U corresponde a una transformación de micromol de sustrato por minuto.

Polisorbato 80

65 La fuente de polisorbato 80 fue el material “TEGO SMO 80 V FOOD” con el código de especificación “K04 EU-FOOD” de Evonik Nutrition & Care GmbH, Essen, Alemania. El producto cumple con los requisitos de la UE para el aditivo alimentario E 433. Como alternativa al TEGO SMO 80 V de Evonik mencionado anteriormente, también se pueden

utilizar TEGO SMO 80 V de InCoPA GmbH, Illertissen, Alemania o Crillet 4/Tween 80-LQ- (SG) de CRODA GmbH, Nettetal, Alemania, o Lamesorb SMO 20 y Kotilen-O/1 VL de Univar o de Kolb Distributions AG, Hedingen, Suiza, como el polisorbato 80 en las formas de realización a modo de ejemplo descritas a continuación.

5 Polisorbato 20

La fuente de polisorbato 20 fue el material “TEGO SML 20 V FOOD” con el código de especificación “K09 EU-FOOD” de Evonik Nutrition & Care GmbH, Essen, Alemania. El producto cumple con los requisitos de la UE para el aditivo alimentario E 432. Como alternativa al TEGO SML 20 de Evonik mencionado anteriormente, también se puede utilizar Crillet 1/Tween 20- LQ- (SG) de CRODA GmbH, Nettetal, Alemania, como polisorbato 20 en el marco de la invención.

Ésteres de sacarosa de ácidos grasos alimentarios

Como éster de sacarosa de ácidos grasos alimentarios se utilizó un éster de sacarosa con la denominación de producto “DUB SE 15 P” del fabricante Stéarine Dubois. Este éster está aprobado en la UE como aditivo alimentario E 473.

Etanol

En el marco de la presente solicitud, el etanol se adquirió de Berkel Pfälzische Spritfabrik GmbH & Co. KG. De acuerdo con la especificación de “alcohol neutro sin desnaturalizar 1411U sujeto a impuestos”, el contenido en etanol de este producto es de aproximadamente 92,6 a 95,2 % en peso.

Glicerol

El producto utilizado como glicerol en el marco de la presente solicitud fue “Glycamed 99,7 %” de Glaconchemie GmbH, Merseburg, Alemania. El contenido en glicerol de este producto es al menos del 99,5 %, de acuerdo con las especificaciones del fabricante.

30 Triglicéridos de cadena media

Los triglicéridos de cadena media (MCT) son triglicéridos que contienen ácidos grasos de cadena media. Los ácidos grasos de cadena media incluyen ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico y ácido láurico. Estos son ácidos grasos saturados que se encuentran naturalmente en grasas vegetales tropicales como el aceite de coco y el aceite de palmiste. En pequeña medida también están contenidos en la grasa de la leche. No hay aceite MCT puro en la naturaleza, sin embargo, los aceites MCT puros se pueden obtener sintéticamente.

Se pueden utilizar MCT individuales o una mezcla de diferentes MCT como triglicéridos de cadena media dentro del marco de la invención. Se utilizaron triglicéridos de cadena media en forma de aceite MCT Delios VK Kosher, fabricado por Cognis GmbH, Monheim, Alemania o en forma de aceite MCT (70/30) Rofetan GTCC 70/30 fabricado por DHW Deutsche Hydrierwerke Rodleben GmbH, Dessau-RoBlau, Alemania, número CAS 73-398-61-5.

Además, los triglicéridos de cadena media se pueden utilizar en forma del producto ROFETAN DTCC 70/30 (Ph. Eur.). Este es un triglicérido de ácido caprílico/cáprico con número CAS 73398-61-5. El producto corresponde a la monografía “Triglicéridos de cadena media” de la Farmacopea Europea vigente en la fecha de presentación. Los fabricantes son Ecogreen Oleochemicals DHW, Deutsche Hydrierwerke GmbH, Rodleben, Alemania.

Si se agrega agua en la preparación de un solubilizado, se utiliza agua destilada.

Los análisis del tamaño de partícula de las micelas en diluciones acuosas de solubilizados según la invención se midieron de acuerdo con el principio de dispersión de luz dinámica utilizando luz láser de longitud de onda de 780 nm, a menos que se indique lo contrario. Las mediciones del tamaño de partícula se realizaron utilizando el analizador de partículas de retrodispersión ParticleMetrix NANO-flex. El principio de medición se basa en la dispersión de luz dinámica (DLS) en una configuración de retrodispersión heterodina de 180°.

Para la determinación experimental de la turbidez de los solubilizados según la invención, los turbidímetros se calibran con una suspensión estándar. Por tanto, en lugar de medir la intensidad de la luz, se indica la concentración de la suspensión de calibración. Entonces, cuando se mide cualquier suspensión arbitraria, la indicación significa que el líquido respectivo causa la misma dispersión de luz que la suspensión estándar a la concentración indicada. El estándar de turbidez definido internacionalmente es la formacina. Las unidades más comunes incluyen la indicación “FNU”, es decir, “unidades nefelométricas de formacina”. Esta es la unidad utilizada en el tratamiento de agua, por ejemplo, para medir a 90° según los requisitos de la norma ISO 7072.

Para la preparación de un solubilizado según la invención que incluya las sustancias activas curcumina y al menos THC como sustancia activa adicional, se pueden mezclar solubilizados preparados individualmente entre sí o preparar directamente un solubilizado que contenga curcumina y al menos THC o varias sustancias activas adicionales.

Solubilizados de curcumina

A modo de ejemplo, se prepara un solubilizado de curcumina al 7 %. Para tal fin,

5 se utilizan 925 g de polisorbato 80 y
75 g de curcumina en polvo al 95 % (= 71,2 g de curcumina).

10 El polisorbato 80 se calienta a entre 48 y 52 °C. El polvo de curcumina se agrega al polisorbato con agitación, mientras se calienta adicionalmente a una temperatura en el intervalo de 95 a 97 °C. El polvo se añade a una tasa apropiada para que se introduzca uniformemente en el emulsionante durante la agitación. Después de enfriar a una temperatura por debajo de un máximo de 60 °C, se embotella el solubilizado de curcumina. Este solubilizado se utilizó para la preparación de un solubilizado de curcumina y Boswellia.

15 En una relación de dilución de 1:500 en agua a un pH 1,1 y una temperatura de 37 °C, el solubilizado de curcumina al 7 % presenta una turbidez promedio de 0,9 FNU.

20 Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el contenido en curcumina se puede aumentar aún más sin tener que aceptar consecuencias adversas, por ejemplo, en términos de estabilidad de las micelas.

25 Además, el polisorbato 80 puede sustituirse total o parcialmente por polisorbato 20 o por ésteres de sacarosa de ácidos grasos alimentarios. Por ejemplo, para preparar un solubilizado de curcumina con polisorbato 20 solo, pueden usarse 894 g de polisorbato 80 y 106 g de polvo de curcumina al 95 %. El polisorbato 20 se calienta entre aproximadamente 63 °C y aproximadamente 67 °C. Mientras se agita, el polvo de curcumina se agrega lentamente al polisorbato 80. Mientras se agrega el polvo de curcumina, se continúa calentando entre aproximadamente 83 °C y aproximadamente 87 °C. El solubilizado resultante se enfría lentamente por debajo de aproximadamente 45 °C y luego está listo para ser embotellado.

30 De lo contrario, la preparación de estas variantes corresponde a la descrita anteriormente. De esta manera, se pueden producir solubilizados de hasta aproximadamente un 11 %.

Para preparar un

35 solubilizado de aceite de THC al 10 % (anhidro),

se utiliza lo siguiente:

900 g de polisorbato 80 y

40 100 g de aceite THC.

45 El polisorbato 80 se calienta a entre 48 °C y 52 °C. El aceite de THC se agrega al polisorbato con agitación, mientras se calienta aún más a una temperatura en un intervalo de entre 85 °C y 89 °C. Después de enfriar a una temperatura por debajo de un máximo de 60 °C, se embotella el solubilizado de aceite de THC.

En una dilución en una relación de 1:50 en agua a un valor de pH 1,1 y una temperatura de 37 °C, el solubilizado de aceite de THC al 2,4 % anhidro presenta una turbidez de 2,9 FNU.

50 Un solubilizado de THC anhidro según la invención, en particular, uno de acuerdo con el ejemplo anterior es particularmente adecuado como relleno para cápsulas.

Un ejemplo adicional de un solubilizado de cannabinoide según la invención es un

55 solubilizado de aceite de THC al 10 %,

para el cual se utiliza lo siguiente:

100 g de aceite THC,

60 27 g de éster de sacarosa de ácidos grasos alimentarios,

54 g de agua,

22,5 g de glicerol y

65 796,5 g de polisorbato 80.

ES 2 960 689 T3

5 Se mezclan agua y glicerol, y se calientan a una temperatura en el intervalo de 48 °C a 52 °C. El éster de sacarosa se incorpora agitando enérgicamente. La agitación se realiza con la fuerza suficiente para que el éster de sacarosa se disuelva en agua y glicerol. Se añade polisorbato 80 mientras se agita y se homogeneiza mientras se calienta a una temperatura de 85 °C a 89 °C. La agitación se realiza con suficiente fuerza para que el polisorbato 80 se distribuya uniformemente. Después de haberse enfriado a una temperatura por debajo de 60 °C mientras se agita, el aceite de THC se incorpora agitando enérgicamente y se homogeneiza completamente mientras se vuelve a calentar a una temperatura de 85 °C a 89 °C. La agitación se realiza con la fuerza suficiente para que el aceite de THC se distribuya uniformemente. A continuación, el producto se enfría a una temperatura inferior a 60 °C y se embotella. Luego se almacena en la oscuridad a un máximo de 25 °C.

Solubilizado de ácido boswélico al 12 %

15 Se utiliza lo siguiente:

76 g de extracto de *Boswellia serrata* al 80 % (= 60,8 g de ácido boswélico),

24 g de agua,

20 400 g de polisorbato 20.

25 El agua se mezcla con el polvo de boswellia mientras se calienta a una temperatura en el intervalo de 87 a 93 °C. Manteniendo la temperatura, se incorpora polisorbato 20. El emulsionante se añade a tal tasa, mientras se agita, que los fluidos se homogeneizan de forma estable para formar un solubilizado. Puede producirse una formación considerable de espuma durante la preparación. Esto puede ignorarse si se puede ver un solubilizado claro en el fondo del recipiente de recolección durante el embotellado.

Solubilizado de serrapeptasa al 1,5 %

30 Se utiliza lo siguiente:

15 g de serrapeptasa: serratiopeptidasa 20.000 U/mg = 300.000.000 U,

35 15 g de agua,

16,5 g de aceite MCT,

953,5 g de polisorbato 80.

40 A una temperatura en el intervalo entre 18 y 22 °C, se mezcla agua con serrapeptasa y se homogeneiza la mezcla. Esto significa que la serrapeptasa se distribuye lo más uniformemente posible en el agua. Esto crea las condiciones para que la serrapeptasa se disuelva por completo en el agua. Mientras se calienta a una temperatura en el intervalo de 83 a 87 °C, se incorpora aceite MCT a la mezcla de agua-serrapeptasa con agitación constante. La agitación se realiza con la suficiente fuerza para que la serrapeptasa se disuelva uniformemente en el agua. A temperatura inalterada, se añade polisorbato 80 con agitación y se homogeneiza. La agitación se realiza con la suficiente fuerza para que el polisorbato 80 se distribuya uniformemente. El producto se enfría a una temperatura inferior a 60 °C y se embotella. Luego se almacena en la oscuridad a un máximo de 25 °C.

50 300.000 U/g corresponden a 15 mg/g de serrapeptasa al 1,5 % en unidades enzimáticas. A una dilución en agua de 1:50, se determinó la turbidez de este solubilizado en condiciones fisiológicas a un pH 1,1 y 37 °C. El valor resultante fue 1,8 FNU.

Solubilizado de Xantho-Flav al 10 % (\pm 7,5 % de xanthohumol) con etanol

55 Para esta variante de un solubilizado de xanthohumol según la invención se utiliza lo siguiente:

100 g de Xantho-Flav (\pm 75 g de xanthohumol),

60 150 g de etanol (al 96 %) alcohol neutro grado 1411U y

750 g de polisorbato 80.

65 Primero, el polvo de Xantho-Flav se disuelve en etanol mientras se calienta a una temperatura en el intervalo entre 48 y 52 °C. Se crea una solución homogénea. Luego se agrega polisorbato 80 a la solución de Xantho-Flav en etanol mientras se calienta a entre 83 y 87 °C. La adición se realiza a una tal tasa que los dos fluidos se homogeneizan

correctamente por agitación. El solubilizado resultante se enfría por debajo de 60 °C y se embotella y se almacena en la oscuridad y frío, es decir, a temperaturas por debajo de 25 °C.

5 Los solubilizados descritos anteriormente pueden usarse para preparar el solubilizado según la invención que comprende curcumina y al menos un THC como una sustancia activa adicional mediante mezcla. Esto se describirá a continuación con referencia a la forma de realización a modo de ejemplo 1.

10 En el marco de la presente solicitud, se obtiene una verificación sobre si la homogeneización de los componentes para formar un solubilizado según la invención se ha completado suficientemente en la preparación de cualquier solubilizado mediante mediciones de la claridad del producto, lo que indica una micelización completa, utilizando un rayo láser. Tal medición de rayo láser se puede realizar, por ejemplo, iluminando la muestra con un puntero láser disponible comercialmente, en particular, con una longitud de onda en el intervalo entre 650 nm y 1700 nm (color espectral rojo), y la inspección visual posterior del solubilizado iluminado o irradiado. La verificación no se lleva a cabo tomando muestras y, por lo tanto, fuera del recipiente de reacción, sino en el recipiente de reacción. El rayo láser se dirige a través de una mirilla que se encuentra en la parte delantera del recipiente de reacción, perpendicularmente al recipiente de reacción. Si aparece simplemente un punto de luz en la superficie interna trasera del recipiente de reacción, completamente libre de dispersión, las estructuras de partículas resultantes en el recipiente de reacción son más pequeñas que la longitud de onda de la luz visible, lo que es una confirmación visual de que se ha completado el proceso de micelización.

20 Forma de realización a modo de ejemplo 1

Solubilizado de curcumina al 1,4 %/ácido boswélico al 2,4 %/xantohumol al 1,5 %/aceite de THC al 0,2 %/serrapeptasa al 0,3 %

25 De acuerdo con las respectivas formulaciones descritas anteriormente se utiliza lo siguiente:

200 g de solubilizado de curcumina al 7 %,

30 200 g de solubilizado de *Boswellia* al 12 %,

200 g de solubilizado de xantohumol al 7,5 % y

35 200 g de solubilizado de aceite de THC anhidro al 10 %,

200 g de solubilizado de serrapeptasa al 1,5 %.

40 Los cinco solubilizados se pueden calentar a una temperatura en el intervalo de 50 °C a 60 °C para reducir su viscosidad y así mejorar la fluidez. Luego, se mezclan por agitación. Una vez que se obtiene un producto completo homogéneo, se enfría dado el caso a una temperatura por debajo de 60 °C y se embotella.

Antes del procesamiento adicional, como el encapsulado, es favorable volver a agitar el producto para homogeneizarlo y, si es necesario, calentarlo moderadamente, es decir, a una temperatura de aproximadamente 40 °C a 50 °C.

45 Forma de realización a modo de ejemplo 2

Solubilizado directamente preparado de 1,4 % de curcumina/2,4 % de ácidos boswélicos/1,5 % de xantohumol/0,2 % de aceite de THC/0,3 % de serrapeptasa

50 Se utiliza lo siguiente:

15 g de curcumina en polvo al 95 %,

55 30,4 g de extracto de *Boswellia Serrata* (24,3 g de ácido boswélico),

20 g de polvo Xantho-Flav (al menos 70 % de xantohumol = 15 g de xantohumol),

20 g de aceite THC,

60 3 g de serrapeptasa (60.000.000 U),

12,6 g de agua,

20 g de etanol,

65 3,3 g de aceite MCT,

160 g de polisorbato 20 y

715,7 g de polisorbato 80.

5 El polisorbato 80 y el polisorbato 20 se mezclan a una temperatura en el intervalo entre 48 °C y 52 °C. Mientras se agita con suficiente energía como para obtener una mezcla homogénea. Se añaden agua y etanol. Mientras se agita con la suficiente energía para obtener una mezcla homogénea a una temperatura en el intervalo de 48 °C a 52 °C. Xanthohumol y Boswellia se mezclan lentamente con agitación constante. A continuación, la temperatura aumenta de 63 °C a 67 °C agitando enérgicamente. Posteriormente, se incorporan a la mezcla curcumina, serrapeptasa, aceite de THC y aceite de MCT. Se tiene cuidado para asegurar una buena mezcla y homogeneidad del producto. Si procede, se hacen pausas entre la adición de una sustancia y la adición de la siguiente sustancia. La adición se lleva a cabo con la suficiente lentitud, mientras se agita, de modo que el ingrediente respectivo que se vaya a agregar se incorpore uniformemente en la preparación.

15 La temperatura se incrementa aún más hasta un valor en el intervalo entre 85 °C y 89 °C. El calentamiento se realiza por agitación constante y con la suficiente lentitud para asegurar que la mezcla que se está calentando permanezca homogénea y se obtenga un producto transparente. Después de enfriar a una temperatura por debajo de 60 °C, el producto se embotella. Es oscuro y viscoso y se almacena en la oscuridad a temperaturas de máximo 25 °C. Antes del procesamiento adicional, como el encapsulado, es favorable volver a agitar el producto para homogeneizarlo y, si es necesario para este fin, calentarlo moderadamente, es decir, a una temperatura de aproximadamente 40 °C a 50 °C.

Forma de realización a modo de ejemplo 3

25 Solubilizado de curcumina al 3 %/ácido boswélico al 3,2 %/xanthohumol al 1,6 %/aceite de THC al 1 %

Se utiliza lo siguiente:

30 40,5 g de extracto de *Boswellia serrata* al 80 % (32,4 % de ácido boswélico),

31,5 g de curcumina en polvo al 95 % (29,925 g de curcumina),

20,7 g de polvo de Xantho-Flav que contenga al menos un 80 % de xanthohumol (16,5 g de xanthohumol),

35 54 g de agua,

45 g de etanol,

315 g de polisorbato 20,

40 483 g de polisorbato 80,

10 g de aceite de THC.

45 Mientras se calienta a una temperatura en el intervalo de 48 a 52 °C, el polisorbato 20 y el polisorbato 80 se homogeneizan entre sí mientras se disuelven entre sí, por agitación.

50 La mezcla de emulsionante se mezcla con agua y etanol manteniendo la temperatura. Mientras se agita con la suficiente fuerza para que el agua y el etanol se disuelvan uniformemente en la solución de emulsionante. A temperatura inalterada, el extracto de *Boswellia serrata* y el xanthohumol se incorporan a la mezcla de emulsionante diluida en agua mientras se agita. La adición se realiza a una tasa lo suficientemente lenta para que el extracto de *Boswellia serrata* y el xanthohumol se integren uniformemente en la solución de emulsionante diluida por agitación. Posteriormente, la temperatura aumenta a un intervalo entre 63 °C y 67 °C agitando enérgicamente. El polvo de curcumina se incorpora mientras se agita. La temperatura aumenta más a un valor en el intervalo entre 85 °C y 89 °C. Mientras se agita con la suficiente fuerza como para que la curcumina se distribuya uniformemente en la preparación y se homogeneice. Posteriormente, el aceite de THC se incorpora a la mezcla. Mientras se agita con la fuerza suficiente para que el aceite de THC se distribuya uniformemente en la preparación y se homogeneice.

60 A esto le sigue el enfriamiento a una temperatura inferior o igual a 45 °C. La preparación viscosa de color amarillo oscuro que comprende un solubilizado de curcumina y ácido boswélico y xanthohumol y aceite de THC se embotella luego y se almacena en la oscuridad y frío, es decir, por debajo de 25 °C. El solubilizado y una solución acuosa del mismo son establemente homogéneos y solubles en forma cristalina.

65 Será evidente para una persona experta en la técnica que la invención no se limita a los ejemplos descritos anteriormente, sino que puede variarse de diversas formas. En particular, las características de los ejemplos ilustrados

individualmente también se pueden combinar o intercambiar entre sí. Esto se aplica en particular a la composición emulsionante y la composición de principios activos del solubilizado según la invención.

REIVINDICACIONES

1. Solubilizado que consiste en
- 5 curcumina en una proporción menor o igual al 10 % en peso, preferiblemente, menor o igual al 8 % en peso, de forma particularmente preferible, del 3 % en peso al 7 % en peso, de la forma más preferible, del 1 % en peso al 3 % en peso y al menos tetrahidrocannabinol (THC) como al menos otro principio activo, así como
- 10 polisorbato 80 o una mezcla de polisorbato 80 y polisorbato 20, o de polisorbato 80 y al menos un éster de sacárido de ácidos grasos alimentarios, donde el solubilizado contiene opcionalmente hasta un 20 % en peso, preferiblemente, hasta un 15 % en peso de etanol
- y/o
- 15 hasta un 25 %, preferiblemente, entre el 12 % en peso y el 20 % en peso, de forma particularmente preferible, hasta el 10 % en peso de glicerol y/o adicionalmente hasta un 10 % en peso, preferiblemente, hasta un 7 % en peso de agua.
2. Solubilizado, según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que**
- 20 el solubilizado comprende al menos otro principio activo en forma de una o varias sustancias que está o están seleccionadas del grupo que comprende fitoquímicos secundarios, en particular, flavonoides; fenoles naturales, en particular, calconas tales como xanthohumol; extractos de plantas, en particular, de la resina del árbol de incienso y enzimas, en particular, serrapeptasa.
- 25 3. Solubilizado que consiste en,
- tetrahidrocannabinol (THC), en una proporción menor o igual al 10 % en peso, preferiblemente, menor o igual al 5 % en peso, de la forma más preferible, del 0,3 % en peso al 3 % en peso
- 30 y polisorbato 80 o una mezcla de polisorbato 80 y polisorbato 20, o de polisorbato 80 y al menos un éster de sacárido de ácidos grasos alimentarios, donde el solubilizado contiene opcionalmente hasta un 20 % en peso, preferiblemente, hasta un 15 % en peso de etanol
- y/o
- 35 hasta un 25 %, preferiblemente, entre el 12 % en peso y el 20 % en peso, de forma particularmente preferible, hasta el 10 % en peso de glicerol y/o adicionalmente hasta un 10 % en peso, preferiblemente, hasta un 7 % en peso de agua.
4. Solubilizado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias, cáncer, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, obesidad, hipercolesterolemia, hiperglucemia, diabetes, síndrome metabólico y/o enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple (EM), para reducir la grasa visceral, para la termogénesis, para reducir el colesterol, en particular, el colesterol LDL y/o la glucosa en sangre y/o triglicéridos en la sangre; para mejorar la densidad del pigmento macular, para reducir el estrés oxidativo y/o para reducir la acumulación de grasa en los hepatocitos, en particular, como un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad del hígado graso, ataxia de Friedreich, enfermedades lisosomales, en particular, enfermedad de Tay-Sachs, arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares, artritis.
- 45 5. Solubilizado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso como complemento alimenticio antiinflamatorio y/o como fármaco con efecto contra el cáncer, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, obesidad, hipercolesterolemia, hiperglucemia, diabetes, síndrome metabólico y/o enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple (EM), para reducir la grasa visceral, para la termogénesis, como fármaco para reducir el colesterol, en particular, con respecto al colesterol LDL, y/o como fármaco con efecto para reducir la glucosa en sangre y/o los triglicéridos en la sangre; para mejorar la densidad del pigmento macular, para reducir el estrés oxidativo y/o para reducir la acumulación de grasa en los hepatocitos, en particular, como un fármaco con efecto contra la enfermedad del hígado graso, la ataxia de Friedreich, las enfermedades lisosomales, en particular, la enfermedad de Tay-Sachs, la arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares, artritis.
- 50 6. Solubilizado, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso según la reivindicación 4 o 5, **caracterizado por el hecho de que**
- 60 la proporción de emulsionante, en particular, la proporción de polisorbato es de al menos el 70 % en peso, preferiblemente, se encuentra en el intervalo entre el 75 % en peso y el 95 % en peso, de forma particularmente preferible, en el intervalo entre el 79 % en peso y el 88 % en peso
- 65 la distribución de diámetro de las micelas en una dilución del solubilizado con agua destilada en una relación de 1:500 en condiciones fisiológicas (pH 1,1 y 37 °C) está entre aprox. un $d_{10}=6$ nm y aprox. un $d_{90}=20$ nm
- y/o

la turbidez del solubilizado es menor que 25 FNU, preferiblemente, menor que 5 FNU, de la forma más preferible, menor que 3, medida por medición de luz dispersa con luz infrarroja según las especificaciones de la norma ISO 7027 en una dilución del solubilizado en una relación de 1:50 o 1:500 en agua en condiciones fisiológicas (pH 1,1 y 37 °C).

- 5
7. Cápsula llena de un solubilizado según la reivindicación 1 a 3 o 6, o cápsula llena de un solubilizado para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, **caracterizada por el hecho de que** la cápsula tiene la forma de una cápsula de gelatina blanda o una cápsula de gelatina dura o una cápsula blanda sin gelatina o una cápsula dura sin gelatina, por ejemplo, una cápsula de celulosa.
- 10
8. Fluido que contiene un solubilizado, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o 6, o fluido que contiene un solubilizado para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 4 o 6, **caracterizado por el hecho de que**
- 15 el fluido está seleccionado del grupo que comprende alimentos, complementos alimenticios, bebidas, cosméticos y productos farmacéuticos, donde el fluido comprende opcionalmente una dilución acuosa del solubilizado.
- 20
9. Método de preparación de un solubilizado, según una de las reivindicaciones 1 o 2, o 6, con las siguientes etapas
- 25 a) proporcionar polisorbato 80 o una mezcla de polisorbato 80 y polisorbato 20, o de polisorbato 80 y al menos un éster de sacárido de ácidos grasos alimentarios,
b) adición de tetrahidrocannabinol (THC),
c) adición de curcumina en polvo
- 30 donde en la etapa a) se produce un calentamiento a una temperatura en el intervalo de 40 °C a 62 °C, preferiblemente, a una temperatura en el intervalo de 45 °C a 57 °C, de forma particularmente preferible, a una temperatura en el intervalo de 48 °C y 52 °C,
- 35 y donde
- en la etapa b) se produce un calentamiento a una temperatura en el intervalo de 82 °C a 97 °C, preferiblemente, a una temperatura en el intervalo de 83 °C a 92 °C, de forma particularmente preferible, a una temperatura en el intervalo de 85 °C y 89 °C, donde esta temperatura se mantiene en la etapa c),
- 40 donde antes de la etapa b) se lleva a cabo opcionalmente una etapa de
- b1) adición de agua a una temperatura en el intervalo de 40 °C a 62 °C, preferiblemente, a una temperatura en el intervalo de 45 °C a 57 °C, de forma particularmente preferible, a una temperatura en el intervalo de 48 °C y 52 °C
- y/o donde opcionalmente también se lleva a cabo en la etapa
- b1) la adición de etanol a una temperatura en el intervalo de 40 °C a 62 °C, preferiblemente, a una temperatura en el intervalo de 45 °C a 57 °C, de forma particularmente preferible, a una temperatura en el intervalo de 48 °C y 52 °C.
- 45
10. Método, según la reivindicación 9, donde en la etapa b) se integra al menos otro principio activo, en particular, extracto de *Boswellia serrata* y/o xanthohumol.
- 50
11. Método, según la reivindicación 9 o 10, donde en la etapa c) se integra al menos otro principio activo, en particular, serrapeptasa.
- 55
12. Método de preparación de un solubilizado, según una de las reivindicaciones 1 o 2, o 6, mezclando un solubilizado de curcumina y al menos un solubilizado de THC, según la reivindicación 3, en particular, en una relación cuantitativa de 1:1 de los solubilizados individuales entre ellos.
- 60
13. Método de preparación de un solubilizado de THC, según una de las reivindicaciones 3 o 6 con las siguientes etapas:
- a) proporcionar polisorbato 80 o una mezcla de polisorbato 80 y polisorbato 20, o de polisorbato 80 y al menos un éster de sacárido de ácidos grasos alimentarios,
b) adición de tetrahidrocannabinol (THC),
- 65 donde en la etapa a) se produce un calentamiento a una temperatura en el intervalo de 40 °C a 62 °C, preferiblemente, a una temperatura en el intervalo de 45 °C a 57 °C, de forma particularmente preferible, a una temperatura en el intervalo de 48 °C y 52 °C,

donde en la etapa b) se produce un calentamiento a una temperatura en el intervalo de 82 °C a 97 °C, preferiblemente, a una temperatura en el intervalo de 83 °C a 92 °C, de forma particularmente preferible, a una temperatura en el intervalo de 85 °C y 89 °C.

5 14. Método según la reivindicación 13, donde la temperatura en la etapa a) asciende a un valor en el intervalo de 82 °C a 97 °C, preferiblemente, a una temperatura en el intervalo de 83 °C a 92 °C, de forma particularmente preferible, a una temperatura en el intervalo de 85 °C y 89 °C.

10 15. Método según la reivindicación 13 o 14,

donde antes de la etapa a) se lleva a cabo una etapa de

a1)mezclar glicerol y tetrahidrocannabinol (THC) para generar una solución,

15 donde en la etapa a1) se produce un calentamiento a una temperatura en el intervalo de 82 °C a 97 °C, preferiblemente, a una temperatura en el intervalo de 83 °C a 92 °C, de forma particularmente preferible, a una temperatura en el intervalo de 85 °C y 89 °C, donde antes de la etapa a) se lleva a cabo opcionalmente una etapa de

20 a11)mezclar agua y al menos un éster de sacárido de un ácido graso alimentario, donde en la etapa a11) se produce un calentamiento a una temperatura en el intervalo de 40 °C a 62 °C, preferiblemente, a una temperatura en el intervalo de 45 °C a 57 °C, de forma particularmente preferible, a una temperatura en el intervalo de 48 °C y 52 °C, y se lleva a cabo una etapa de
25 a12)adición de polisorbato 20 y/o polisorbato 80 a la mezcla producida en la etapa a11), donde en la etapa a12) se produce un calentamiento a una temperatura en el intervalo de 82 °C a 97 °C, preferiblemente, a una temperatura en el intervalo de 83 °C a 92 °C, de forma particularmente preferible, a una temperatura en el intervalo de 85 °C y 89 °C.