

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 160**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A23L 33/105** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2020 PCT/EP2020/074062**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.03.2021 WO21038029**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2020 E 20764081 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2024 EP 3946262**

54 Título: **Gránulos cargados, su proceso de producción y sus usos**

30 Prioridad:

**30.08.2019 EP 19306056**

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

**08.11.2024**

73 Titular/es:

**EVIE SA (100.0%)  
Route de Meyrin 123  
1219 Chatelaine, CH**

72 Inventor/es:

**SUID, XAVIER**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 986 160 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**

Gránulos cargados, su proceso de producción y sus usos

**CAMPO DE LA INVENCION**

5 La presente invención se refiere a gránulos dispersables por vía oral que contienen uno o más compuestos cannabinoides activos, un proceso para producir dichos gránulos y usos de dichos gránulos como complementos nutricionales. La presente invención también se refiere a dichos gránulos cargados con cannabinoides para su uso como un medicamento.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

10 La planta *Cannabis Sativa L.* (también llamada marihuana) produce fitocannabinoides, compuestos bioquímicos naturales caracterizados por su capacidad para interactuar con los receptores de cannabinoides en las células cerebrales.

15 Esta planta ha sido conocida durante miles de años por su efecto en el cuerpo humano. Los cannabinoides se consumen en gran medida al fumar o vaporizar el material seco de la planta de cannabis. Estos sistemas de administración no son saludables, son inconvenientes y carecen de control de dosis adecuado. Además, el extracto de la planta que se consume contiene una combinación de diferentes fitocannabinoides que se ingieren.

Sin embargo, se prefiere consumir solamente algunos de estos compuestos cannabinoides, por ejemplo, los que no presentan ningún efecto psicotrópico.

20 Hasta ahora se han identificado aproximadamente 110 diferentes fitocannabinoides. Entre ellos, los más abundantes son tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), y cannabinol (CBN), seguido por cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC) y cannabiodiol (CBND).

25 El cannabinoide más notable es el trans-delta9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), un compuesto psicoactivo poderoso que es responsable de efectos eufóricos y que alteran la mente. Otro fitocannabinoide importante es cannabidiol (CBD), un compuesto que no es psicotrópico pero presenta numerosos efectos farmacológicos, incluyendo efectos antipsicóticos, analgésicos, neuroprotectores, anticonvulsivos, antieméticos, antineoplásicos, antiartríticos, antioxidantes y antiinflamatorios.

Las técnicas para la extracción y aislamiento de cannabinoides se han desarrollado con el fin de beneficiarse de los efectos ventajosos de cada cannabinoide de manera individual, y notablemente del cannabidiol que está libre de efectos psicoactivos.

30 Se ha probado clínicamente que la administración de cannabidiol tiene efectos positivos para aliviar dolor neuropático en personas que padecen esclerosis múltiple y en casos de psicosis, trastornos del movimiento y conductas de ansiedad, incluyendo el trastorno de ansiedad generalizada (GAD), el trastorno de pánico (PD), el trastorno de estrés postraumático (PTSD), el trastorno de ansiedad social (SAD) y trastorno obsesivo-compulsivo (OCD). Estos trastornos relacionados con la ansiedad constituyen una inmensa carga social y económica (Blessing *et al.*, 2015).

La administración de cannabidiol es bien tolerado en humanos, a través de una amplia gama de dosis, hasta 1500 mg/día (por vía oral), sin que se notifiquen enlentecimiento psicomotor, efectos negativos en el estado de ánimo o anomalías en los signos vitales (Bergamaschi *et al.*, 2011).

40 El primer fármaco aprobado por la FDA que contiene CBD fue Epidiolex®, una formulación líquida de cannabidiol derivado de plantas altamente purificado, destinado para el tratamiento de dos síndromes de epilepsia infantil raros y graves.

Fuera de los Estados Unidos, el fármaco Sativex® que comprende CBD y  $\Delta^9$ -THC en una proporción 1:1 es aprobado para el tratamiento de espasticidad por esclerosis múltiple, en numerosos países. Este fármaco se propone bajo la forma de un aerosol oromucosal.

45 Los fitocannabinoides aislados se pueden consumir por ingesta, por inhalación o por administración transdérmica. Los fitocannabinoides se pueden extraer de la planta con alcoholes, y luego aplicarse en la cavidad oral. También se pueden extraer en aceites y luego administrarse por vía oral, o a través de la mucosa nasal. Las preparaciones oleosas se pueden proponer como tales, o en la forma de aerosoles, contenidos en cápsulas de gelatina, o incluirse en composiciones transdérmicas.

50 Se han propuesto diferentes preparaciones galénicas que comprenden cannabinoides para usos terapéuticos o no terapéuticos (recreativos):

- La patente US 9,095,563 describe composiciones tópicas que comprenden extractos de la especie

*Cannabis*;

- La solicitud de patente WO 2017/189375 describe composiciones de goma de mascar que comprenden por lo menos un cannabinoide aislado, nicotina, y por lo menos un agente de sabor y un agente edulcorante;
- 5 - La solicitud de patente WO 2017/208072 describe composiciones nasales de cannabidiol, que comprenden un vehículo oleoso tal como un aceite vegetal;
- La solicitud de patente WO 2017/180707 se refiere a películas ingeribles que comprenden sustancias extraídas de *Cannabis Sativa*, dichas películas consisten en una matriz y un cannabinoide aislado en una concentración mayor que 90%;
- 10 - La solicitud de patente WO 2017/185038 describe formulaciones orales de CBD que comprenden además un compuesto destinado a obtener un efecto fisiológico de acción rápida de CBD;
- La solicitud de patente WO 2018/129097 se refiere a complementos nutricionales que comprenden cannabinoides sintéticos en combinación con aminoácidos grasos N-acetilados, que incrementan la solubilidad en agua de los cannabinoides;
- 15 - La patente US 10,434,084 describe un polvo enriquecido en cannabinoides, hecho de pequeñas partículas revestidas de azúcar. Este polvo se puede utilizar como una premezcla seca para elaborar una bebida o un alimento cocinado;
- La solicitud de patente US 2018/344786 se refiere a una composición oleosa que comprende una combinación de cannabinoides y terpenos.

20 Los estudios de farmacocinética han mostrado que las formulaciones orales proporcionan el perfil farmacocinético más favorable, cuando se compara con aplicaciones transdérmicas (Bartner *et al.*, 2018).

Sin embargo, las formas orales clásicas pueden tener efectos secundarios no deseables y en particular:

- Las composiciones que contienen cannabinoides pueden inducir mal sabor y/o sequedad de boca;
- La administración de tabletas y cápsulas requiere beber agua, y algunos individuos pueden experimentar molestias al tragar formas de dosificación convencionales voluminosas;
- 25 - La premezcla seca para bebidas o alimento necesita agua y/o ingredientes; no se pueden consumir como tal;
- Es probable que las formulaciones oleosas se derramen de sus frascos, y por lo tanto su transporte es complicado; además esta forma de administración carece de control apropiado de dosificación.

30 Las preparaciones culinarias que contienen cannabinoide(s), tal como pasteles y dulces, se han propuesto; pero con frecuencia se cargan con cantidades muy pequeñas de cannabinoide, y debido a su naturaleza de alimentos perecederos, no son estables con el tiempo.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación oral para la administración de por lo menos un cannabinoide, que presente las siguientes ventajas:

- La formulación oral permite un fácil control de la dosificación deseada;
- 35 - La formulación oral es agradable de usar;
- La formulación oral no genera ningún mal sabor en la boca y no reseca la mucosa bucal;
- La formulación oral no necesita agua para su administración; más generalmente, no necesita ninguna preparación y se puede administrar tal cual, bajo cualquier circunstancia (por ejemplo, mientras viaja).

40 La formulación oral de manera ventajosa comprende por lo menos un terpeno. De manera ventajosa, la formulación oral de acuerdo con la presente invención se presenta de manera elegante; su administración es agradable; en consecuencia, esta formulación se consume de una forma amena y lúdica. Además, el consumo de esta formulación oral es discreta.

### **SUMARIO DE LA INVENCION**

45 La presente invención se refiere a gránulos cargados de cannabinoides que consisten en gránulos de azúcar bucodispersables que contienen por lo menos un compuesto cannabinoide, en el que cada gránulo presenta un diámetro de 2 a 10 milímetros antes de la carga, y en donde dichos gránulos cargados con cannabinoides están destinados a ser administrados por vía sublingual.

En particular, dichos gránulos están compuestos de lactosa, sacarosa, xilitol, o una mezcla de los mismos.

En una realización preferida, dichos gránulos cargados de cannabinoides además contienen por lo menos un terpeno, preferentemente una combinación de por lo menos dos terpenos.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso de producción de gránulos cargados de cannabinoides tal como los descritos arriba, que comprenden por lo menos los siguientes pasos:

a) La adición a los gránulos de azúcar bucodispersables que presentan un diámetro de 2 a 10 milímetros de por lo menos un compuesto cannabinoide,

b) Secado al aire de los gránulos,

c) Repetición de dichos pasos sucesivos (a) y (b) al menos veinte veces,

10 d) Opcionalmente, revestir los gránulos cargados de cannabinoides con: un jarabe de azúcar que comprende un agente colorante o agente de sabor, goma natural, cera natural o cualquier combinación de los mismos.

La presente invención también se refiere a dichos gránulos cargados de cannabinoides para usarse como un medicamento.

15 La presente invención también se refiere a dichos gránulos cargados de cannabinoides para usarse en el tratamiento y/o prevención de dolor crónico, trastornos inflamatorios, trastornos del comportamiento y trastornos de ansiedad.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de gránulos cargados de cannabinoides como un complemento nutricional.

20 La presente invención también se refiere a un kit para usarse como un complemento nutricional que comprende, en un solo envase, por lo menos dos dispositivos dispensadores que comprenden gránulos cargados de cannabinoides que además contienen por lo menos un terpeno, en los que por lo menos dos dispositivos dispensadores son distintos entre sí porque dicho por lo menos un terpeno es diferente de un dispositivo dispensador a otro.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

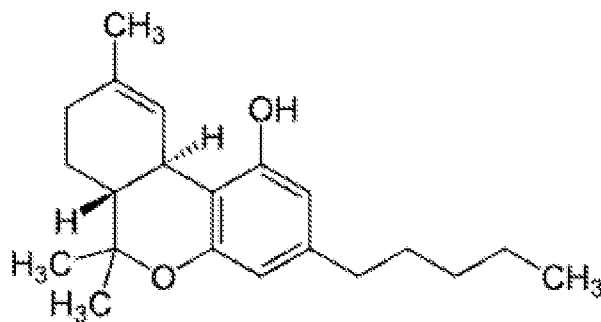
25 A menos que establezca lo contrario, los siguientes términos y frases utilizados en la presente pretenden tener los siguientes significados:

El término "aproximadamente" designa una escala de más o menos el 10% de la cantidad indicada.

30 En el sentido de la invención, "compuesto cannabinoide" y "cannabinoide" se utilizan de manera intercambiable y ambas designan una clase de diversos compuestos químicos que actúan en receptores cannabinoides en células. Esta clase incluye los endocannabinoides (producidos naturalmente en el cuerpo por animales), los fitocannabinoides (encontrados en cannabis y algunas otras plantas), y cannabinoides sintéticos (fabricados artificialmente).

En el sentido de la invención, el término "cannabinoide" incluye todas las formas derivadas de cannabinoides, en particular las derivadas químicamente de fitocannabinoides.

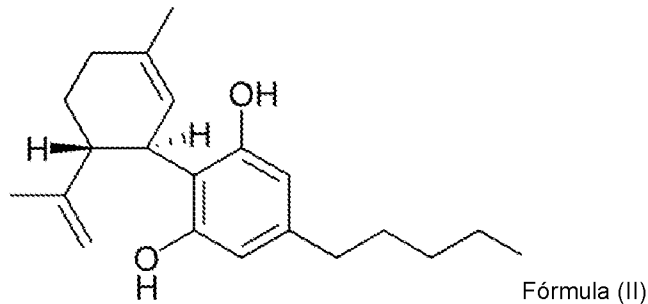
35 El fitocannabinoide más notable es tetrahidrocannabinol (THC), el compuesto psicoactivo primario en cannabis. Su nombre químico es trans- $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, y su número CAS es 1972-08-3. El THC presenta la siguiente estructura química desarrollada:



Fórmula (I)

40 En la presente solicitud, las abreviaturas  $\Delta^9$ -THC y THC se utilizan de manera indiferente, ambas designan trans- $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol.

El cannabidiol (CBD) designa el compuesto mencionado bajo el número CAS 13956-29-1, que presenta la siguiente estructura química desarrollada:



5 Inicialmente desarrollado en 1940, se aisló de la planta *Cannabis sativa*, en donde representa hasta el 40% del extracto de la planta.

10 El cannabidiol tiene un amplio perfil farmacológico, incluyendo interacciones con varios receptores, específicamente el receptor cannabinoide tipo 1 (CB1R), el receptor de serotonina 5-HT1A y el receptor de potencial transitorio (TRP) receptor vaniloide tipo 1 (TRPV1) Además, el CBD también puede regular, directa o indirectamente, el receptor y activado por el proliferador de peroxisomas, el receptor 55 acoplado a proteína G huérfano, el transportador de nucleósidos de equilibrio, el transportador de adenosina, canales TRP adicionales y receptores de glicina.

El cannabidiol tiene muy baja afinidad para los receptores cannabinoideos CB1 y CB2, pero se dice que actúa como un antagonista indirecto de estos receptores.

15 Los cannabinoideos sintéticos abarcan todos los compuestos químicamente sintetizados estructuralmente relacionados con THC y el cannabidiol, así como los cannabinoideos no clásicos designados como cannabimiméticos.

#### **Características de los gránulos**

20 La presente invención se refiere a los gránulos cargados de cannabinoideos que consisten en gránulos de azúcar bucodispersables cargados con por lo menos un compuesto cannabinoide, en el que cada gránulo presenta un diámetro de 2 a 10 milímetros antes de la carga, y en donde dichos gránulos cargados con cannabinoideos están destinados a ser administrados por vía sublingual.

En el sentido de la invención, la frase "gránulos cargados de cannabinoide" designa gránulos que se han cargado, por cualquier técnica conocida por el experto en la técnica, con por lo menos un compuesto cannabinoide. Dichas técnicas de carga incluyen:

25 - "impregnación", que consiste en la penetración de un compuesto cannabinoide en la matriz del gránulo (que corresponde a "cargar en"), y

30 - "recubrimiento de azúcar", consistente en la aglomeración de un compuesto cannabinoide alrededor del gránulo a modo de capa exterior, correspondiente al recubrimiento del gránulo con un jarabe de azúcar y posterior aplicación de dicho compuesto cannabinoide sobre la capa de jarabe de azúcar (correspondiente a "cargar sobre").

Los gránulos cargados de cannabinoideos de la presente invención son gránulos que contienen cannabinoide(s), cualquiera que sea la técnica de carga. En otras palabras, el término "contiene" como se utiliza en la presente se refiere a gránulos que abarcan las realizaciones de "cargar en" y "cargar dentro".

35 En el sentido de la invención, la frase "gránulos cargados de cannabinoide" designa gránulos que se han cargado, por cualquier técnica conocida por el experto en la técnica, con por lo menos un cannabinoide.

Los gránulos de azúcar bucodispersables, también denominados pellas o perlas, por lo general se utilizan como soportes de la medicina homeopática. Las pastillas homeopáticas de hecho están hechas de gránulos hechos de una sustancia inerte tal como azúcares, tras lo cual una gota de preparación homeopática líquida se coloca y se deja evaporar.

40 Los gránulos neutros de azúcar bucodispersable (es decir, sin ningún compuesto activo) están comercialmente disponibles y se conocen bien por el experto en la técnica. En el sentido de la invención, la frase "gránulos neutros" designa gránulos antes de cualquier paso de carga.

En una realización específica de la invención, dichos gránulos neutros de azúcar orodispersables están compuestos de lactosa, sacarosa, xilitol o una mezcla de los mismos.

Preferentemente, los gránulos neutros están compuestos de 100% de xilitol, un alcohol de azúcar de número CAS 87-99-0. El xilitol se prepara industrialmente a partir de lignocelulosa, emitida a partir de madera y residuos agrícolas.

5 Estos gránulos son oralmente dispersables (también definidos como gránulos bucodispersables, solubles en la boca, que se derriten en la boca o porosos), lo que significa que los gránulos están diseñados para dispersarse o desintegrarse cuando entran en contacto con la saliva, sin la ayuda de agua, y luego liberar los compuestos activos que contienen.

Estos gránulos están destinados para una administración sublingual de los compuestos activos que contienen.

10 Estos gránulos son ventajosamente útiles en condiciones en donde el agua no está disponible, o se prohíbe antes de la cirugía.

El mejor momento para que se desintegre en la boca un gránulo bucodispersable se considera es de menos de un minuto. Principalmente, el tiempo de desintegración varía de 5 a 30 segundos.

Los gránulos neutros utilizados para producir gránulos cargados de cannabinoide tienen preferentemente una forma circular, tal como pequeñas perlas o bolas o esferas.

15 Preferentemente, los gránulos neutros y gránulos cargados de la invención tienen un diámetro superior a 1 milímetro.

20 De acuerdo con la invención, el diámetro de cada gránulo neutro es de aproximadamente 2 a 10 milímetros antes de la carga, preferentemente de aproximadamente 3 a 4 milímetros. En una realización específica de la invención, cada gránulo presenta un diámetro de aproximadamente 3 a 4 milímetros, en particular un diámetro de 3.7 milímetros.

25 En un aspecto preferido de la invención, cada gránulo neutro pesa aproximadamente 30 a 300 miligramos, preferentemente aproximadamente 30 a 150 miligramos. Normalmente, estos gránulos neutros están comercialmente disponibles bajo lotes de "8 por un gramo" (es decir, cada gránulo pesa alrededor de 125 mg), "10 por un gramo" (cada gránulo pesa aproximadamente 100 mg), "20 por un gramo" (cada gránulo pesa aproximadamente 50 mg) y "25 por un gramo" (cada gránulo pesa aproximadamente 40 mg).

#### **Compuesto cannabinoide**

En una realización específica de la invención, el cannabinoide que se utiliza para cargar gránulos neutros se selecciona del grupo que consiste en: cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), trans- $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol (THC), y mezclas de los mismos.

30 De acuerdo con una primera realización, los gránulos contienen cannabidiol (CBD). Estos gránulos se destinan especialmente a individuos que desean consumir solamente cannabidiol, a través de una vía de administración sublingual.

En particular, los gránulos contienen un producto tal como PURE CBD, un aislado de cannabidiol.

De acuerdo con una segunda realización, los gránulos contienen trans- $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol (THC).

35 De acuerdo con una tercera realización, los gránulos contienen una mezcla tanto de cannabidiol (CBD) como de trans- $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol (THC). Esta mezcla puede estar en cualquier proporción para cada componente, por ejemplo, 50% de CBD y 50% de THC, o 20% de CBD y 80% de THC o recíprocamente, o 90% de CBD y 10% de THC o recíprocamente.

40 En una realización específica, CBD y THC se pueden combinar en una relación específica, comprendida entre 99:1 de CBD/THC y 1:99 de CBD/THC, los valores límite de esta escala se incluyen.

CBD y THC tienen muchos efectos fisiológicos superpuestos, aunque funcionan a través de diferentes mecanismos de acción. Cuando se combinan, CBD y THC pueden mejorar los beneficios mutuos al tiempo que reducen los efectos no deseados, incluyendo los efectos psicoactivos o perjudiciales de THC.

45 De acuerdo con una cuarta realización, los gránulos contienen cannabidiol (CBD), trans- $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol (THC), o una mezcla de los mismo, y otro compuesto cannabinoide adicional.

De acuerdo con una quinta realización, los gránulos contienen cannabidiol (CBD) en combinación con cannabigerol (CBG).

Por lo menos un cannabinoide utilizado para cargar los gránulos neutros puede ser de origen natural o sintético.

50 Preferentemente, por lo menos un cannabinoide es un fitocannabinoide de origen natural. En particular, por lo menos un cannabinoide puede ser un fitocannabinoide extraído de la planta *Cannabis sativa*.

Preferentemente, por lo menos un cannabinoide estará bajo una forma purificada que comprende por lo menos 90% de dicho cannabinoide en peso. Esta forma purificada puede ser en particular un aislado de dicho cannabinoide.

5 Los extractos de la planta *Cannabis sativa* pueden estar bajo diferentes formas, tal como emulsión, aceite, pasta, líquido, resina, cristal, polvo o pulpa.

Estas diferentes formas del extracto de cannabinoides se clasifican en dos categorías principales: "espectro completo" o "aislado". El "espectro completo" contiene principalmente un cannabinoide, pero también pequeñas cantidades de otros cannabinoides de la planta.

10 El "aislado" consiste en el cannabinoide purificado que se ha extraído de la planta y se ha aislado de otros cannabinoides.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, dicho aislado contiene por lo menos 95%, preferentemente por lo menos 99% y más preferentemente aproximadamente 99.9% en peso del cannabinoide considerado, en comparación con el peso total del aislado.

15 Los aislados de cannabidiol con más del 99% de CBD están comercialmente disponibles, por ejemplo, en SPECTRUMS Europe o en FOLIUM BIOSCIENCES (US).

Estos aislados, obtenidos del refinado de extractos oleosos de espectro completo, por lo general están en la forma de un polvo cristalino. Este polvo es soluble en aceite pero no en agua. De manera interesante, estos aislados no presentan ningún sabor o aroma. De manera ventajosa, dicho aislado de CBD contiene solo trazas de THC, o mejor, no contiene nada de THC.

#### 20 **Recubrimiento de azúcar de los gránulos**

En una realización preferida de la invención, los gránulos son recubiertos con azúcar con un jarabe de azúcar y un extracto que contiene por lo menos un compuesto cannabinoide.

25 Esta técnica denominada "recubrimiento con azúcar" de gránulos es un procedimiento de rutina para el experto en la técnica de gránulos homeopáticos, así como para el experto en la técnica de confitería. Esta técnica es ventajosa ya que permite una repartición uniforme de por lo menos un compuesto cannabinoide en una capa externa del azúcar hecha alrededor del gránulo.

Esto se realiza normalmente utilizando una turbina de recubrimiento. Las turbinas de recubrimiento útiles para este paso son en particular aquéllas del tipo DRIAM, GLATT o MANESTY.

30 El proceso del recubrimiento con azúcar comprende tres pasos: recubrir los gránulos con un jarabe de azúcar, luego la aplicación en los gránulos de un extracto que contiene por lo menos un compuesto cannabinoide (espectro completo o aislado, preferentemente un aislado), y finalmente secado al aire de los gránulos recubiertos.

35 El jarabe de azúcar consiste en agua y por lo menos un azúcar, tal como un poliol, un monosacárido, o cualquier combinación de los mismos. Preferentemente, los azúcares se eligen entre lactosa, sacarosa, un poliol o una mezcla de los mismos. En particular el azúcar es un poliol, y preferentemente es xilitol.

En una realización preferida de la invención, el jarabe de azúcar está en una concentración de aproximadamente "60 BRIX", que corresponde a 60 gramos de azúcar disueltos en 100 ml de agua. El jarabe de azúcar también puede ser una solución a 40, 50, 65, 70, 80 o 90 BRIX.

40 De manera ventajosa, el extracto que contiene por lo menos un compuesto cannabinoide se deriva de la planta *Cannabis Sativa L.*

Preferentemente, es un aislado que comprende solo un compuesto cannabinoide.

En una realización preferida, este aislado comprende por lo menos 95% en peso de dicho compuesto cannabinoide.

#### **Dosis del cannabinoide cargado**

45 La dosificación es el factor clave para lograr una gran cantidad de beneficios y menos efectos adversos de los extractos de *Cannabis sativa*. Aunque varía de un individuo a otro, los médicos han establecido las dosis diarias óptimas (es decir, seguras, sin efectos secundarios) de cannabinoides para adultos, y son las siguientes:

- Para CBD, 25 a 30 miligramos por día; y
- Para THC, 20 a 30 miligramos por día.

Preferentemente, cada dosis individual de administración no debe exceder 10 mg.

En una realización específica, los gránulos cargados de cannabinoides se preparan para contener una cantidad específica de por lo menos un cannabinoide o una mezcla del mismo.

5 Por ejemplo, cada gránulo puede contener 5, 10, 15, 20, 25 o 30 mg de cannabinoides, es decir, de un solo cannabinoide o de una mezcla de por lo menos dos compuestos cannabinoides.

Preferentemente, cada gránulo contiene una dosis de un cannabinoide de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 8 mg, preferentemente de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 6 mg, y más preferentemente una dosis igual a aproximadamente 5 mg.

10 En una realización específica de la invención, un gránulo cargado de cannabinoide pesa aproximadamente 130 mg, incluyendo 25 mg de gránulo de azúcar y 5 mg de por lo menos un cannabinoide. En esta realización, por lo menos un cannabinoide representa 3.85 % del peso seco total del gránulo cargado.

En otra realización específica de la invención, un gránulo cargado de cannabinoide pesa aproximadamente 45 mg, incluyendo 40 mg del gránulo de azúcar y 5 mg de por lo menos un cannabinoide. En esta realización, por lo menos un cannabinoide representa 11.11 % del peso seco total del gránulo cargado.

15 En realizaciones preferidas de la invención, por lo menos un cannabinoide representa aproximadamente 2 % a 15% en peso del peso seco total del gránulo cargado de cannabinoide.

#### **Gránulos cargados de cannabinoides que contienen además terpenos**

En una realización específica de la invención, los gránulos cargados de cannabinoides además contienen por lo menos un terpeno, preferentemente una combinación de por lo menos dos terpenos.

20 Más específicamente, la invención se refiere a gránulos cargados de cannabinoides que además contienen por lo menos un terpeno, preferentemente una combinación de por lo menos dos terpenos.

De manera ventajosa, los gránulos cargados de cannabinoides de la invención se impregnan con una solución que comprende una combinación de por lo menos dos terpenos.

25 Los terpenos son una clase de hidrocarburos orgánicos que se producen por medio de una variedad de plantas, particularmente coníferas, y por algunos insectos. Los terpenos y sus terpenoides derivados son los constituyentes principales de los aceites esenciales. Los terpenos son también los principales constituyentes de las plantas *Cannabis sativa*, que contienen por lo menos 120 compuestos identificados.

30 Los terpenos tienen propiedades deseables para su uso en las industrias alimentaria y farmacéutica. Aunque los terpenos y terpenoides se encuentran ampliamente, su extracción de fuentes naturales suele ser problemática. Como consecuencia, con frecuencia se suministran como productos sintéticos derivados a partir de la síntesis química.

35 En una realización preferida de la invención, los gránulos se impregnan con una solución que comprende por lo menos un terpeno elegido entre el siguiente grupo: mirceno, d-limoneno, alfa-pineno, linalol, borneol, carofileno, terpinoleno, mentol, geraniol, bisabolol, beta-cariofileno, humuleno, linalool, farneseno, a-felandreno y cualquier combinación de los mismos.

La impregnación de los gránulos es un procedimiento de rutina para el experto en la técnica de gránulos homeopáticos. El procedimiento se ha descrito ampliamente en la literatura, por ejemplo, en la Patente de E.U.A. 4,703,717. Esta técnica comprende el uso de:

- un líquido que comprende los compuestos activos (por lo menos un terpeno),
- 40 - gránulos de azúcar porosos de un tamaño/peso deseado; y
- un dispositivo de impregnación, con medios de control.

Los dispositivos de impregnación están comercialmente disponibles, en cualquier tienda de dispositivos homeopáticos, tal como, por ejemplo, en <http://www.vanda-france.fr/>.

45 De manera ventajosa, los gránulos de la invención se impregnan con terpeno(s) a una velocidad de 0.2 % a 2 %, preferentemente a una velocidad de impregnación de 0.5 %.

Como se presenta en la sección de Ejemplos, una dosis común es de aproximadamente 25 gramos de terpenos para 5000 gramos de gránulos de xilitol, que corresponde a una velocidad de impregnación de 0.5%.

En una implementación específica del proceso de producción de gránulos cargados de cannabinoides, los gránulos se impregnan primero con una solución dinamizada que comprende por lo menos un terpeno, y luego

se cargan con cannabinoides.

Opcionalmente, los gránulos cargados se pueden recubrir con una goma natural, por ejemplo, con goma arábica, justo después del paso de impregnación de terpenos. Este paso opcional es útil para fijar y aislar por lo menos un terpeno, y además ayuda a solidificar el gránulo.

5 **Compuestos adicionales**

Los gránulos cargados de cannabinoides de acuerdo con la invención también pueden comprender por lo menos un compuesto activo adicional.

Estos compuestos activos se pueden elegir en particular entre extractos de hongos, cafeína, flavonoides y combinaciones de los mismos.

10 Los extractos de hongos son en particular extractos a partir de los siguientes hongos:

- *Hydnum repandum*, comúnmente conocido como goloso, erizo de madera u hongo erizo, un hongo basidiomiceto de la familia Hydnaceae;

15 - *Hericium erinaceus*, también llamado hongo melena de león, hongo cabeza de mono, hongo diente barbudo, barba de sátiro, hongo erizo barbudo, hongo pompón u hongo diente barbudo, perteneciente al grupo de hongos diente;

- chaga, es decir, *Inonotus obliquus*, de la familia Hymenochaetaceae ;

- reishi, también conocido como Lingzhi o Ganoderma lingzhi, un hongo poliporoso que pertenece al género Ganoderma;

20 - *Trametes versicolor*, también conocido como Coriolus versicolor o Polyporus versicolor, un hongo poliporoso.

En una realización específica, los gránulos cargados de cannabinoides de acuerdo con la invención comprenden además por lo menos un extracto de hongos.

En una realización específica, los gránulos cargados de cannabinoides de acuerdo con la invención comprenden además cafeína.

25 En una realización específica, los gránulos cargados de cannabinoides de acuerdo con la invención comprenden además por lo menos un flavonoide.

30 Los gránulos cargados de cannabinoides pueden además contener compuestos adicionales seleccionados del grupo de solubilizantes, espesantes, agentes tensoactivos, agentes colorantes (en particular para blanquear los gránulos), agentes de sabor, agentes efervescentes, antioxidantes, agentes bioadhesivos, agentes modificadores del pH, vitaminas, minerales, potenciadores de la permeabilidad o la penetración, potenciadores de la absorción, serotonina, cafeína, aminoácidos , y mezclas de los mismos.

Los potenciadores de permeabilidad o penetración y potenciadores de absorción, si están presentes, se agregan con el fin de mejorar la absorción del cannabinoide por medio de los tejidos de la mucosa de un individuo.

35 Las vitaminas se seleccionan en particular del grupo que consiste en tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, ácido fólico, vitamina B12, ácido lipoico, ácido ascórbico, vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K.

Estos compuestos adicionales se pueden agregar a los gránulos por medio de impregnación o como parte del recubrimiento de azúcar de los gránulos.

40 **Recubrimiento final de los gránulos cargados de cannabinoides**

El recubrimiento final de los gránulos cargados permite un atractivo estético, al tiempo que mejora la estabilidad de los gránulos. En particular, si las trazas del polvo cristalino del aislado cannabinoide aún está presentes alrededor de los gránulos cargados, el recubrimiento final puede permitir la fijación de dichas trazas de polvo en el gránulo.

45 En una realización específica de la invención, los gránulos cargados de cannabinoides se recubren con: un jarabe de azúcar que comprende un agente colorante o agente de sabor, goma natural, cera natural o cualquier combinación de los mismos.

Este paso opcional permite la obtención de gránulos brillantes. Además, este recubrimiento final los protege de rupturas.

La técnica para obtener este recubrimiento se describió arriba.

Este recubrimiento final es una capa exterior en la superficie total del gránulo, de un espesor inferior a 10 micras. Puede comprender de manera notable:

- Una goma natural tal como goma arábica o goma xantana; o
- 5 - Una cera natural tal como cera de carnauba o cera de abejas; o
- En el caso de un recubrimiento de azúcar:
  - o Un poliol tal como xilitol; o
  - o Un monosacárido tal como glucosa o fructosa; o
  - o Un disacárido tal como sacarosa, lactosa, o sucrosa, o
- 10 - Cualquier combinación de los mismos.

Opcionalmente, la capa de recubrimiento final puede comprender agentes de color y/o agentes de sabor.

La capa de recubrimiento final puede comprender un agente de color elegido de agentes de color sintéticos o naturales apropiados, bien conocidos por el experto en la técnica.

- 15 La capa de recubrimiento final también puede contener agentes de sabor elegidos de aceites de sabores sintéticos y aromáticos saborizantes y/o aceites naturales. Dichos agentes de sabor se pueden elegir entre los que tienen uno de los siguientes sabores: menta, jengibre, anís, canela, hierbabuena, regaliz, miel, vainilla, aceite de cítricos, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de frutas, como manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque y así sucesivamente.

**Proceso de producción de los gránulos cargados de cannabinoides**

- 20 La presente invención también se refiere a un proceso de producción de gránulos cargados de cannabinoides tal como los descritos arriba, que comprenden por lo menos los siguientes pasos:

- a) La adición a los gránulos de azúcar bucodispersables que presentan un diámetro de 2 a 10 milímetros de por lo menos un compuesto cannabinoide,
- b) Secado al aire de los gránulos,

- 25 c) Repetición de dichos pasos sucesivos (a) y (b) al menos veinte veces,

- d) Opcionalmente, revestir los gránulos cargados de cannabinoides con: un jarabe de azúcar que comprende un agente colorante o agente de sabor, goma natural, cera natural o cualquier combinación de los mismos.

- 30 El paso de "adición a gránulos de azúcar bucodispersables" se puede realizar por medio de cualquier técnica conocida por el experto en la técnica. En particular, este paso de adición de por lo menos un compuesto de cannabidiol puede ser:

- Un paso de aplicación de un extracto que contiene por lo menos un compuesto cannabinoide, en los gránulos de azúcar bucodispersables; o
- Un paso de integración de por lo menos un compuesto cannabinoide en los gránulos de azúcar bucodispersables.

- 35 Se pueden agregar pasos opcionales, en cualquier momento durante el proceso descrito arriba: por ejemplo, un paso de impregnación de terpeno(s), seguido por un paso de depuración, pueden implementarse antes o después del paso (a) de carga de cannabinoides.

En una realización particular de la invención, el proceso de producción de gránulos cargados de cannabinoides tal como los descritos arriba, comprenden por lo menos los siguientes pasos:

- 40 a1) Recubrimiento de los gránulos de azúcar bucodispersables con un jarabe de azúcar, en particular, un jarabe de xilitol,
- a2) Aplicación en los gránulos recubiertos de xilitol de un extracto que contiene por lo menos un compuesto cannabinoide,
- b) Secado al aire de los gránulos,
- 45 c) Repetición de dichos pasos sucesivos (a1), (a2) y (b), por lo menos veinte veces,

d) Opcionalmente, recubrir además los gránulos cargados de cannabinoides con: un jarabe de azúcar que comprende un agente colorante o agente de sabor, goma natural, cera natural o cualquier combinación de los mismos.

5 En el paso (a1), los gránulos de azúcar bucodispersables se pueden rociar con un jarabe de azúcar como un jarabe de xilitol. Los gránulos pueden haber sido impregnados previamente con una solución que comprende por lo menos un terpeno, preferentemente una combinación de por lo menos dos terpenos.

Los pasos (a1), (a2) y (b) se realizan en una turbina de recubrimiento. Estos pasos se realizan sucesivamente y se repiten por lo menos veinte veces, preferentemente por lo menos treinta veces, más preferentemente por lo menos cuarenta veces, y de manera preferida unas cincuenta veces.

10 El paso (d) consiste en el recubrimiento de azúcar final de los gránulos cargados de cannabinoides, con una capa exterior delgada en la superficie total del gránulo, que comprende:

- Una goma natural tal como goma arábica o goma xantana; o
- Una cera natural tal como cera de carnauba o cera de abejas; o
- Un recubrimiento de azúcar que comprende agua y:

- 15
- o Un poliol tal como xilitol; o
  - o Un monosacárido tal como glucosa o fructosa; o
  - o Un disacárido tal como sacarosa, lactosa, o sucrosa, y
  - o Opcionalmente, un agente de sabor y/o un agente de color, o
  - Cualquier combinación de los mismos.

20 Este paso (d) se puede repetir por lo menos dos veces, por ejemplo:

- Se realiza un primer paso de recubrimiento de azúcar para cubrir los gránulos con un agente de sabor;
- Un segundo paso de recubrimiento se realiza con cera, para obtener una apariencia brillante del gránulo cargado de cannabinoides.

25 El primer paso de recubrimiento de azúcar para cubrir los gránulos con un agente de sabor se puede repetir por lo menos dos veces, por lo menos cinco veces, por lo menos diez, veinte o más veces, antes del realizar el segundo paso de recubrimiento.

Dicho recubrimiento se realiza con una turbina de recubrimiento. Las turbinas de recubrimiento útiles para este paso son en particular aquéllas del tipo DRIAM, GLATT o MANESTY.

30 Otra implementación del proceso de acuerdo con la invención se presenta en el ejemplo 4. Este proceso específico comprende los siguientes pasos:

- 1) La impregnación de los gránulos de azúcar bucodispersables con por lo menos un terpeno;
- 2) Limpiar con una goma natural;
- 3) Cargar los gránulos con por lo menos un compuesto cannabinoide
- 4) Recubrir los gránulos con un jarabe de azúcar, que comprende opcionalmente un agente de sabor;

35 5) Recubrimiento final de los gránulos con cera para protección y brillo.

La presente descripción también divulga un proceso de producción de gránulos cargados de cannabinoides, que comprende por lo menos los siguientes pasos:

- a) Liofilización de una solución que comprende por lo menos un compuesto cannabinoide y un azúcar,
- b) Formación de gránulos a partir del polvo liofilizado, por ejemplo, usando una prensa de tabletas,

40 c) Opcionalmente, revestir los gránulos cargados de cannabinoides con: un jarabe de azúcar que comprende un agente colorante o agente de sabor, goma natural, cera natural o cualquier combinación de los mismos.

Este proceso es particularmente útil en el caso en donde por lo menos un compuesto cannabinoide es THC. Este proceso se ilustra en el ejemplo de referencia 5.

**Usos de los gránulos cargados de cannabinoides de la invención**

Las referencias a procedimientos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

- 5 La presente invención también se refiere a gránulos cargados de cannabinoides como se describió arriba, o como se obtienen por cualquiera de los procesos como se describió arriba, para su uso como un medicamento.

Los gránulos cargados de cannabinoides están destinados para ser administrados sublingualmente. De manera interesante, esta vía de administración de cannabinoide(s) permite un inicio rápido de los cannabinoides a través de las membranas mucosas orales.

- 10 En otro aspecto, la invención se refiere a gránulos cargados de cannabinoides para su uso en el tratamiento y/o prevención de dolor crónico, trastornos inflamatorios, trastornos del comportamiento y trastornos de ansiedad.

- 15 Como se utiliza en la presente, los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren a la administración de terapia a un individuo en un intento por reducir la frecuencia y/o severidad de síntomas de una enfermedad, defecto, trastorno o condición adversa de dicho individuo.

Como se utiliza en la presente, los términos "prevenir", "previniendo" o "prevención" se refieren a la administración de un compuesto terapéutico a un individuo en un intento por reducir la probabilidad de dicho individuo a desarrollar una enfermedad específica.

**Complemento nutricional y kit que lo comprende**

- 20 La presente invención también se refiere al uso de gránulos cargados de cannabinoides como se describió arriba, o como se obtienen por cualquiera de los procesos como se describió arriba, como un complemento nutricional.

- 25 Como se utiliza en la presente, el término "complemento nutricional" designa cualquier complemento dietético que se añada al régimen dietético normal y que tenga por objeto aportar sustancias que no se consumen habitualmente.

Los individuos que consumen dicho complemento nutricional pueden ser "usuarios recreativos" de cannabinoides, y/o

- 30 La presente invención también se refiere a un kit para su uso como un complemento nutricional que comprende, en un solo envase, por lo menos dos dispositivos dispensadores que comprenden gránulos cargados de cannabinoides que además contienen por lo menos un terpeno, en los que por lo menos dos dispositivos dispensadores son distintos entre sí porque dicho por lo menos un terpeno es diferente de un dispositivo dispensador a otro.

En una realización particular, dicho kit comprende además medios para comunicar información o instrucciones para el uso de dicho kit.

- 35 En una realización particular, dicho kit comprende gránulos cargados de cannabidiol.

Como ya se estableció, una dosis diaria óptima de un cannabinoide, tal como cannabidiol (CBD), es de aproximadamente 25 mg por día, y en consecuencia, en una realización específica, la dosis diaria óptima es de 5 gránulos que contienen 5 mg de CBD cada uno.

- 40 De acuerdo con esta última realización, el usuario del kit elegirá 5 gránulos para consumir durante el día, de acuerdo con sus necesidades específicas: concentración, somnolencia, cansancio, carga de energía antes de hacer ejercicio, etc.

Cuando el kit contiene tres dispositivos dispensadores, el usuario puede elegir consumir dos gránulos en la mañana desde un dispositivo dispensador, un gránulo al mediodía de otro dispositivo dispensador y dos gránulos antes de dormir por la noche del último dispositivo dispensador.

- 45 De manera ventajosa, el kit de la invención comprende suficientes gránulos para administración durante una semana (35 gránulos cargados de cannabinoides), dos semanas (70 gránulos cargados de cannabinoides) o incluso un mes (más de 140 gránulos cargados de cannabinoides), el número de gránulos se basa en la dosis diaria óptima de 5 gránulos al día.

- 50 Estos gránulos se distribuyen en por lo menos dos dispositivos dispensadores, preferentemente en tres, cuatro, cinco, seis o siete dispositivos dispensadores.

Cada dispositivo dispensador comprende aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25 o 30 gránulos cargados de cannabinoides.

### **EJEMPLOS**

- 5 Aunque la presente invención en la presente se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, se debe entender que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención.

#### **Ejemplo 1. Proceso de preparación de los gránulos cargados de cannabinoides**

En este experimento, los gránulos de xilitol se han cargado con 5 mg de CBD por gránulo. Las perlas de xilitol usadas tienen aproximadamente 3.7 mm de diámetro y 0.04 g de peso.

#### **10 A - Impregnación de los gránulos con una combinación de terpenos.**

Una solución que comprende una combinación de terpenos puros (tipo Mirceno) tal como limoneno, A-pineno, linalol, cariofileno, se utilizó en la siguiente proporción:

- 1 kg de perlas de xilitol, y
- 5 g de solución de terpenos.

- 15 La dinamización de la solución se repitió tres veces: durante 20 segundos, 300 succusiones. Como lo saben bien los expertos en la técnica, el líquido que contiene los componentes activos se "dinamizan" preferentemente antes de la impregnación. En homeopatía, la "dinamización" se refiere a una agitación vigorosa de una solución alcohólica que comprende un compuesto activo, en un proceso denominado "succusión".

La impregnación se realiza ya sea con un impregnador o con una turbina de recubrimiento.

- 20 Por medio del impregnador:

Suministro de la solución de terpenos por medio de la adición de las perlas

Mezclado: 30 min

Tiempo de secado: 20 a 30 min

Por medio de turbina:

- 25 Suministro de la solución de terpenos por aspersión (atomización con una pistola de pulverización automática) de las perlas;

Mezclado: 30 min;

Tiempo de secado: 20 a 30 min (con mini tratamiento de aire central); la temperatura de aire está por debajo de 40°C.

- 30 Al final de este proceso, las perlas de xilitol se impregnan con una combinación de por lo menos dos terpenos (en este caso, 5 g de terpenos para 1 kg de perlas, es decir 0.5% de terpenos en peso por perla).

#### **B - Recubrimiento de perlas de xilitol impregnadas con terpenos con jarabe de xilitol y luego la aplicación de CBD o cualquier otro compuesto cannabinoide**

- 35 En este ejemplo, 2 kg de perlas de xilitol (es decir, aproximadamente 50 000 perlas) impregnadas con terpenos se utilizaron, con 250 g de cannabidiol (CBD), con el fin de dispensar aproximadamente 5 mg de CBD a cada perla.

En primer lugar, un jarabe de xilitol a 60 BRIX se preparó con 450 g de xilitol y 300 g de agua, se calentó a 80° C, luego la temperatura del jarabe disminuyó entre 50°C y 60° C, y la concentración de xilitol se ajustó a 60 BRIX.

- 40 Una vez que se obtuvo el jarabe 60 BRIX, las perlas de xilitol se introdujeron en la turbina para recubrimiento.

Cada ciclo de recubrimiento y la aplicación de CBD comprende los siguientes subpasos:

Las perlas se rocían con jarabe de xilitol, con una pistola de pulverización automática, y luego se mezclan durante aproximadamente 30 segundos;

El aislado de CBD se aplicó en las perlas; y

## ES 2 986 160 T3

Las perlas se secaron con tratamiento de aire durante 3 a 4 minutos, con aire “frío” a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

Estos pasos sucesivos se repiten aproximadamente 64 veces.

El número de pulverizaciones depende del ciclo:

- 5 - Para los primeros diez ciclos, 8 pulverizaciones de jarabe de xilitol / aislado de CBD se realizaron; durante las cuales 4.5 g de jarabe de xilitol (0.04 litros) y 2.25 g de cannabidiol se cargaron en las perlas;
- Durante los ciclos n°11 a 20, 12 pulverizaciones de jarabe de xilitol / aislado de CBD se realizaron; 6.75 g de jarabe de xilitol y 3.375 g de cannabidiol se cargaron en las perlas;
- 10 - A partir del ciclo n°21, 16 pulverizaciones de jarabe de xilitol / aislado de CBD se realizaron, durante las cuales 4.5 g de cannabidiol se cargaron.

Con este proceso, los 250 g de cannabidiol se introdujeron progresivamente en las 50 000 perlas.

### **Ejemplo 2. Recubrimiento adicional de gránulos cargados de cannabinoides para sabor, color y/o brillo**

De manera ventajosa, dos pasos del “recubrimiento de azúcar final” se realizaron:

1. Recubrimiento de jarabe de xilitol con sabor vainilla (o cualquier otro aroma):

- 15 Las perlas se rocían con jarabe de xilitol, con una pistola de pulverización automática, y se mezclan durante aproximadamente 4 minutos;

Las perlas se secaron con tratamiento de aire, durante aproximadamente 3 minutos;

Durante la última pulverización, se agregó sabor vainilla (2 g/kg) a las perlas, con aire mínimo;

Las perlas se secan.

- 20 Este paso se repite aproximadamente 25 veces.

2. Cera de carnauba se mezcla con los gránulos cargados con CBD, sin aire, en la siguiente proporción: 500 mg de cera para 1 kg de gránulos cargados.

### **Ejemplo 3. Preparación de un kit**

- 25 Un kit que comprende gránulos de xilitol cargados con 5 mg de CBD por gránulo, y otros compuestos activos, comprende ocho dispositivos dispensadores.

Cada dispositivo dispensador comprende gránulos cargados con CBD que comprenden además una mezcla de terpenos, dichos dispositivos dispensadores son diferentes entre sí porque cada mezcla de terpenos es diferente de un dispositivo dispensador a otro. En este ejemplo, cada gránulo comprende 0.5% de mezcla de terpenos en peso.

- 30 Cada uno de los ocho dispositivos dispensadores está diseñado para un uso específico:

1) ENFOQUE CEREBRAL – “ENFOQUE”

Los gránulos cargados con CBD comprenden además una combinación de por lo menos dos terpenos elegidos entre: alfa-pineno, d-limoneno, borneol y mirceno.

2) IMPULSOR DEPORTIVO – “DEPORTE”

- 35 Los gránulos cargados con CBD comprenden además una combinación de por lo menos dos terpenos elegidos entre: alfa-pineno, d-limoneno, terpinoleno, mentol, geraniol y bisabolol.

3) SUEÑO

Los gránulos cargados con CBD comprenden además una combinación de por lo menos dos terpenos elegidos entre: alfa-pineno, beta-cariofileno, humuleno, linalol y mirceno.

- 40 4) ALIVIO DEL DOLOR

Los gránulos cargados con CBD comprenden además una combinación de por lo menos dos terpenos elegidos entre: alfa-pineno, d-limoneno, geraniol, humuleno, farneseno, linalool y mirceno.

5) PROTECCIÓN (Estimulador del sistema inmunológico) – “INMUNIDAD”

Los gránulos cargados con CBD comprenden además una combinación de por lo menos dos terpenos elegidos entre: alfa-pineno, d-limoneno, beta-cariofileno, a-felandreno, linalool y mirceno.

6) ESTIMULANTE AFRODISIACO (sensible) – “INTIMIDAD”

5 Los gránulos cargados con CBD comprenden además una combinación de por lo menos dos terpenos elegidos entre: alfa-pineno, d-limoneno, terpinoleno, beta-cariofileno, humuleno, farneseno, linalol y mirceno.

7) RELAJACIÓN

Los gránulos cargados con CBD comprenden además una combinación de por lo menos dos terpenos elegidos entre: farneseno, beta-cariofileno, mirceno.

8) “CBD PURO”

10 Los gránulos cargados con CBD con una combinación de por lo menos dos terpenos. CBD se dice "puro" ya que estos gránulos no contienen cannabigerol (CBG).

#### **Ejemplo 4. Ilustración de un proceso industrial de preparación de gránulos cargados**

##### **Fase 1: IMPREGNACIÓN**

###### **Paso 1- Control**

15 Temperatura del aire: entre 20°- 30°

Higrometría: entre 20% y 35%

###### **Paso 2 – Puesta en marcha del dispositivo**

Los gránulos elaborados de xilitol (5000 g) se depositaron en el dispositivo de recubrimiento.

20 El dispositivo se encendió. La velocidad del mezclado está comprendida entre 30 y 40 rpm (revoluciones por minuto).

###### **Paso 3 – Dinamización de la solución de terpenos / alcohol**

Se mezclaron los siguientes compuestos:

- terpenos naturales (aproximadamente 25g)
- alcohol etílico (aproximadamente 75g)

25 Los terpenos y el alcohol se mezclaron con dinamización: 2 a 6 veces / entre 300 y 500 succusiones.

La solución dinamizada se integró en 4 pasos en el dispositivo de recubrimiento y luego:

- Fermentar durante 10 a 30 minutos
- secado durante 30 a 60 minutos, a una temperatura comprendida entre 40° y 60°C.

##### **Fase 2: DEPURACIÓN**

30 **Paso 1 - Preparación de compuestos primarios (dilución entre 2% y 5%)**

- Polvo de xilitol: aproximadamente 100g
- Agua destilada: 25g a30g
- Goma arábiga: 25g a30g

###### **Paso 2 - Preparación de la goma**

35 Para aproximadamente 100g de polvo seco:

- Goma arábiga: 20g a 30g
- Polvo de xilitol: 70g a 80g

Mezclar el polvo de xilitol y la goma arábiga.

Para aproximadamente 50ml de solución:

- Goma arábica: 5g
- Polvo de xilitol: 20g
- Agua destilada: 25g

Mezclar el polvo de xilitol y la goma arábica

5 Calentar el agua hasta 30° - 45°C

Mezclar el polvo con agua y mantener la temperatura

Verter la mezcla en el dispositivo de recubrimiento: agitar durante 1 a 5 minutos.

Verter 100g del polvo seco en el dispositivo de recubrimiento

Fermentar durante aproximadamente 1 min a 5 min

10 Secar entre 20° a 30°C durante aproximadamente 1 hora.

### **Fase 3: CBD- RECUBRIMIENTO DE CBG**

#### **Paso 1 – Preparación de las materias primas**

Polvo de xilitol: entre 2700g y 3500g

Agua destilada: entre 1000g y 1700g

15 CBD – CBG: aproximadamente 1400g

#### **Paso 2 – Preparación del jarabe de xilitol**

- Verter agua destilada en una máquina de bebidas calientes
- Ajustar la temperatura entre 65° y 85°C
- Verter el polvo de xilitol

20 • Verificar el jarabe « Brix »: entre 60 y 90

#### **Paso 3 - CBD – RECUBRIMIENTO DE CBG**

Este proceso de recubrimiento comprende entre 40 a 70 pasos. Cada paso consiste en:

- verter en el dispositivo de recubrimiento aproximadamente 100 ml de jarabe de xilitol y 20 g de CBD-CBG
- mezclar durante aproximadamente 1 a 5 minutos

25 • secar entre 20° y 30°C.

#### **Fase 4: Recubrimiento de jarabe de xilitol**

##### **Paso 1 – Preparación de las materias primas**

Polvo de xilitol: entre 1250g y 1900g

Agua destilada: entre 500g y 850 g

30 Sabor vainilla: entre 5g y 12g

##### **Paso 2 – Preparación del jarabe de xilitol**

- Verter agua destilada en una máquina de bebidas calientes
- Ajustar la temperatura entre 65° y 85°C
- Verter el polvo de xilitol

35 • Verificar el jarabe « Brix »: entre 60 y 90

##### **Paso 3 - Recubrimiento del jarabe de xilitol**

Rellenar los gránulos en el dispositivo de recubrimiento

Este proceso de recubrimiento comprende entre 10 y 30 paso. Cada paso consiste en los siguientes subpasos:

- verter en el dispositivo de recubrimiento aproximadamente 50 ml de jarabe de xilitol
  - mezclar durante aproximadamente 1 a 5 minutos
- 5
- secar entre 20° y 30°C
  - Integrar el sabor vainilla entre 15o y 25o pasos

## **Fase 5: PROTECCIÓN - BRILLO**

### **Paso 1 – Preparación de la materia prima**

Cera de carnauba: entre 0.9 g y 2.5 g (para 5000 g de gránulos)

### 10 **Paso 2 – Protección - Brillo**

- Rellenar los gránulos en el dispositivo de recubrimiento
- Verter la cera de carnauba en el dispositivo de recubrimiento
- Fermentar durante aproximadamente 30 a 60 minutos
- Secar durante aproximadamente 30 minutos a una temperatura de 20 ° a 30°C.

### 15 Referencia

### **Ejemplo 5. Ilustración de otro proceso industrial de preparación de gránulos cargados de THC**

Este proceso comprende los siguientes pasos:

1. Preparación de la solución (1), que comprende:

- THC (80% de aceite de cannabis concentrado)
- 20
- Alcohol etílico de grado alimenticio
  - terpenos

- Incorporar el aceite de THC en el etanol;

- Incorporar los terpenos en el THC y la solución de etanol;

- La solución entonces se homogeniza por dinamización

25 2. Preparación de una solución (2) hecha de azúcar y agua

- Dilución de un poliol y lecitina en agua;
- Calentar el agua entre 70 y 75° Celsius;
- Incorporar el xilitol en agua;
- Incorporar la lecitina en agua;

30 - La solución se homogeniza por dinamización.

3. Incorporar la solución 2 en la solución 1:

- La solución final se homogeniza por medio de homogenización ultrasónica;
- La operación se repite hasta la obtención de partículas de un tamaño entre 100 y 200 micras.

4. Liofilización de la solución:

35 La solución se liofiliza para producir un polvo mediante la siguiente técnica:

- La solución se suministra en las charolas

- Incubación en el liofilizador:

- o 9 a 12 horas congelación
- o 24 a 28 horas de liofilización

5. Preparación y homogenización del polvo para incorporación en una prensa de tabletas.

5 El polvo liofilizado se mezcla con un excipiente (Manitol, xilitol.) en las siguientes proporciones:

- 43% de polvo liofilizado
- 57% de excipiente

La homogenización del polvo se lleva a cabo por medio de granulación en seco, granulador de martillo o granulador de rueda. Se obtienen las partículas de un tamaño entre 100 y 200 micras.

10 6. Formación de polvo

Los gránulos de diámetro comprendido entre 3 a 4 mm se forman utilizando la prensa de tabletas.

7. Primer recubrimiento de los gránulos

El proceso de recubrimiento consiste entre 10 y 30 pasos.

Cada paso consiste en los siguientes subpasos:

15 o Adición de aproximadamente 50 ml de jarabe de xilitol (69% de xilitol - 31% de agua) en la máquina de recubrimiento;

- o Agitar entre 1 y 5 minutos;
- o Secar entre 20° y 30° Celsius

8. Segundo recubrimiento de los gránulos para protección, brillo

- 20 - Los gránulos se rellenan en la máquina de recubrimiento;
- Adición de la cera de carnauba en los gránulos;
  - Fermentar entre 30 minutos y 1 hora.

#### Referencias

#### Patentes

- 25 US 9,095,563  
WO 2017/189375  
WO 2017/208072  
WO 2017/180707  
WO 2017/185038
- 30 WO 2018/129097  
US 10,434,084  
US 2018/344786

#### Referencias Bibliográficas

- 35 Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct;12(4):825-36.
- Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf*. 2011 Sep 1;6(4):237-49.
- Bartner LR, McGrath S, Rao S, Hyatt LK, Wittenburg LA. Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs. *Can J Vet Res*. 2018 Jul;82(3):178-183.

REIVINDICACIONES

1. Gránulos cargados de cannabinoides que consisten en gránulos de azúcar bucodispersables cargados con por lo menos un compuesto cannabinoide, en los que cada gránulo presenta un diámetro de 2 a 10 milímetros antes de la carga,
- 5 y en los que dichos gránulos cargados con cannabinoides están destinados a ser administrados por vía sublingual.
2. Gránulos cargados de cannabinoides de acuerdo con la reivindicación 1, en los que dichos gránulos de azúcar bucodispersables están compuestos de lactosa, sacarosa, xilitol, o una mezcla de los mismos.
3. Gránulos cargados con cannabinoides de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en los que cada gránulo  
10 presenta un diámetro de 3 a 4 milímetros, más o menos el 10%, y/o pesan de 30 a 150 miligramos, más o menos el 10%.
4. Gránulos cargados de cannabinoides de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que por lo menos un compuesto cannabinoide se selecciona del grupo que consiste en: cannabidiol (CBD), cannabigerol, trans- $\Delta^9$ -tetrahidrocannabidiol (THC), y una mezcla de los mismos.
- 15 5. Gránulos cargados de cannabinoides de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que dicho por lo menos un compuesto cannabinoide es sintético, o se extrae de la planta *Cannabis sativa* y se encuentra bajo la forma de un aislado que contiene al menos un 95% en peso de dicho compuesto cannabinoide, en comparación con el peso total del aislado.
6. Gránulos cargados de cannabinoides de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que  
20 dichos gránulos son azúcar recubierta con un jarabe de azúcar y un extracto que contiene por lo menos un compuesto cannabinoide.
7. Gránulos cargados con cannabinoides de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que cada gránulo cargado con cannabinoides contiene una dosis de al menos un compuesto cannabinoide de entre 2 mg y 8 mg, más o menos el 10%, y preferentemente contiene una dosis igual a 5 mg, más o menos el  
25 10%.
8. Gránulos cargados de cannabinoides de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que dichos gránulos contienen además por lo menos un terpeno, preferentemente una combinación de por lo menos dos terpenos.
9. Gránulos cargados de cannabinoides de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que dichos gránulos se recubren además con: un jarabe de azúcar que comprende un agente colorante o agente de sabor, goma natural, cera natural o cualquier combinación de los mismos.  
30
10. Proceso de producción de gránulos cargados de cannabinoides de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende por lo menos uno de los siguientes pasos:
- a) Adición a gránulos de azúcar bucodispersables que presentan un diámetro de 2 a 10 milímetros de por lo  
35 menos un compuesto cannabinoide,
- b) Secado al aire de los gránulos,
- c) Repetición de dichos pasos sucesivos (a) y (b) al menos veinte veces,
- d) Opcionalmente, recubrir los gránulos cargados de cannabinoides con: un jarabe de azúcar que comprende un agente colorante o agente de sabor, goma natural, cera natural o cualquier combinación de los mismos.
- 40 11. Gránulos cargados de cannabinoides de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o que se obtienen de acuerdo el proceso de la reivindicación 10, para usarse como un medicamento.
12. Gránulos cargados de cannabinoides de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o que se obtienen de acuerdo con el proceso de la reivindicación 10, para usarse en el tratamiento y/o prevención de dolor crónico, trastornos inflamatorios, trastornos del comportamiento y trastornos de ansiedad.
- 45 13. Uso de gránulos cargados de cannabinoides de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o que se obtienen de acuerdo con el proceso de la reivindicación 10, como un complemento nutricional.
14. Kit para usarse como un complemento nutricional que comprende, en un solo envase, por lo menos dos dispositivos dispensadores que comprenden gránulos cargados de cannabinoides que además contienen por lo menos un terpeno de acuerdo con la reivindicación 8, en el que por lo menos dos dispositivos dispensadores son distintos entre sí porque dicho por lo menos un terpeno es diferente de un dispositivo dispensador a otro.  
50