(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 600 465**

(51) Int. CI.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2013 PCT/NL2013/050341**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO13169101**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2013 E 13724009 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2846768**

(54) Título: **Granulado que contiene cannabinoide, método para su producción y unidad de dosificación oral que comprende tal granulado**

(30) Prioridad:

07.05.2012 EP 12167006

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.02.2017

(73) Titular/es:

ECHO PHARMACEUTICALS B.V. (100.0%)
Rijnkade 16a
1382GS Weesp, NL

(72) Inventor/es:

DE VRIES, JAN ALBERT;
FERNANDEZ CID, MARIA VANESA y
HEREDIA LOPEZ,ANA MARIA

(74) Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

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

Granulado que contiene cannabinoide, método para su producción y unidad de dosificación oral que comprende tal granulado

Campo técnico de la invención

[0001] La presente invención se refiere a granulados que contienen partículas de lactosa y a un componente de unión que comprende un cannabinoide y un mono-éster de ácido graso de sacarosa.
Estos granulados son particularmente adecuados para usar en las unidades de dosificación que se destinan para administración oral.
La invención también proporciona un método para la producción de los granulados.

Antecedentes de la invención

[0002] La disponibilidad biológica de sustancias farmacéuticas tomadas peroralmente depende de la extensión a la que la sustancia farmacéuticamente activa es absorbida del entorno intestinal a través de la mucosa intestinal.
Sustancias farmacéuticas hidrofóbicas son generalmente poco absorbidas en el entorno intestinal, entre otras cosas debido a su poca solubilidad y/o dispersabilidad en el agua.

[0003] La disponibilidad biológica de sustancias farmacéuticas tomada peroralmente es muy dependiente además de su susceptibilidad al denominado efecto de primer paso. Las sustancias absorbidas desde el intestino, antes de ser distribuidas en todo el cuerpo, deben primero pasar el hígado donde se pueden metabolizar inmediatamente.
Este efecto de primer paso depende de la sustancia.
En el caso de los cannabinoides, se conocen ejemplos donde más del 90% de la dosis ingerida es eliminada del flujo sanguíneo durante el primer paso.

[0004] Por lo tanto, la ingestión o administración oral de cannabinoides generalmente produce poca biodisponibilidad.

[0005] Por consiguiente, durante estos últimos años se ha puesto mucho esfuerzo en el desarrollo de sistemas de administración farmacéutica para administración transmucosa, especialmente administración bucal y sublingual de cannabinoides.

[0006] Para administración transmucosa, es importante que la sustancia sea rápidamente liberada desde el sistema de entrega en el medio acuoso que cubre la superficie mucosa de modo que pueda ser absorbida a través de dicho tejido mucoso.
Especialmente en el caso de que una sustancia farmacéuticamente activa sea poco hidrosoluble o hidrodispersable, es un gran desafío el hecho de formular un sistema de entrega que consiga la liberación rápida de la sustancia farmacéuticamente activa en el fluido que rodea la mucosa para permitir una absorción eficaz de la sustancia farmacéuticamente activa por el tejido mucoso.

[0007] WO 2008/033024 A2 describe unidades de dosificación para la administración sublingual, bucal u oral de sustancias farmacéuticamente activas insolubles en agua.
El Ejemplo 1 describe la preparación de un microgranulado monofásico que comprende Δ-9-tetrahidrocannabinol, y monolaurato de sacarosa en una proporción en peso de 1:15 utilizando un proceso de granulación en seco.
El Ejemplo 3 de esta solicitud de patente describe la producción de un polvo de fabricación de comprimidos para dirigir la compresión utilizando 50 g del microgranulado obtenido del Ejemplo 1 y 17 g de otros componentes incluyendo 5 g de lactosa y la compresión a comprimidos de 7 mm con un peso total de 60 mg.
Esta solicitud de patente no describe la administración peroral.

[0008] WO 02/064109 A2 describe una formulación farmacéutica para usar en la administración de un medicamento lipofílico por medio de una superficie mucosa, esta formulación comprende al menos un medicamento lipofílico y al menos un agente autoemulsionante, donde la formulación, tras hidratación, forma una emulsión con el medicamento lipofílico que es capaz de adherirse a una superficie mucosa y permite una liberación controlada del medicamento.
También se describen formulaciones farmacéuticas en forma de un gel o un comprimido para administración de un medicamento lipofílico por medio de la mucosa sublingual y/o bucal, donde el comprimido o gel, tras el contacto con la saliva, forma una emulsión con el medicamento lipofílico que se adhiere reversiblemente a la mucosa sublingual y/o bucal.
El Ejemplo 6 de la solicitud de patente describe la preparación de un comprimido para administración bucal o sublingual por la disolución del monoestearato de glicerilo, polisorbato 80, ascorbil palmitato y α-tocoferol y THC en alcohol, la pulverización de la solución alcohólica sobre una mezcla de polvo consistente en lactosa y almidón soluble, evaporación del alcohol, esparcimiento del granulado resultante con talco y compresión hasta un peso comprimido objetivo de 101 mg.
WO 02/064109 A2 pretende la absorción por medio de la mucosa sublingual y/o bucal al estar declarado que medicamentos tomados peroralmente, es decir tomados por ingestión, son sometidos al denominado efecto de

primer paso que considerablemente limitaría la disponibilidad biológica de la sustancia farmacéutica.

[0009] WO 2005/004848 A1 se refiere a dispersiones sólidas que comprenden tacrolimus y tensioactivo sólido teniendo un valor de equilibrio lipófilo hidrófilo (HLB) superior a o igual a aproximadamente 7.
El Ejemplo 19 describe la preparación de la dispersión sólida de tacrolimus.
Tacrolimus (30g) fue disuelto en la mezcla de etanol (100ml) y diclorometano (50ml).
En la solución así obtenida, éster de ácido graso de sacarosa (HLB=9,90g) fue dispersado como el portador de fármaco.
La solución fue pulverizada en la lactosa (300g) que fue fluidificada en un granulador de lecho fluido, y luego secada.

[0010] A pesar de los intentos para desarrollar sistemas de administración transmucosa bucal o sublingual adecuados, la administración peroral sigue siendo generalmente vista como un modo más conveniente de administración.

[0011] Es por lo tanto un objeto de la presente invención proporcionar unidades de dosificación oral para administración peroral de cannabinoide con biodisponibilidad mejorada.

Resumen de la invención

[0012] Los inventores han desarrollado un granulado que comprende gránulos hechos de partículas de lactosa mantenidas unidas por un componente de unión que comprende un cannabinoide y una matriz lipofílica.
Esta matriz lipofílica contiene al menos 80 % en peso de mono-éster de sacarosa de un ácido graso C_8-C_{18}.
Sin desear una limitación por ninguna teoría, se supone que el mono-éster de ácido graso de sacarosa actúa como un ligante él mismo y permite la formación de un granulado con el cannabinoide.

[0013] Los granulados de la presente invención pueden ser fácilmente procesados en las unidades de dosificación oral en forma de comprimidos para administración peroral.
Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que la administración peroral de las unidades de dosificación según la presente invención da como resultado, a pesar del efecto de primer paso, una biodisponibilidad suficiente del cannabinoide.

[0014] Aunque los inventores no desean estar sujetos a cualquier teoría particular, se supone que el uso de partículas de lactosa y la adición de mono-éster de ácido graso de sacarosa a los granulados de la presente invención, en las cantidades relativas dadas anteriormente, mejora inmensamente la solubilidad de agua y absorción del cannabinoide a través de los intestinos en el flujo sanguíneo.

Definiciones

[0015] El término "granulado" como se utiliza en este caso se refiere a un material en partículas que consiste en pequeñas partículas discretas, los denominados gránulos.
Un gránulo es una agregación de partículas de componentes que se mantiene unida por fuerzas físicas.
En un gránulo húmedo, estas fuerzas se deben a la tensión superficial y a las fuerzas capilares de un componente de unión líquido.
Estas fuerzas son también responsables de la aglomeración inicial de las partículas de componentes.

[0016] El término "granulación" en el contexto de la presente invención se considera un proceso que convierte una mezcla de polvos, cuyas partículas tienen poca cohesión, en agregados capaces de compactación.
A menos que se indique de otro modo, el término granulación como se utiliza en este caso se refiere al proceso de "granulación en húmedo".

[0017] El término "oral" o "peroral" como se utiliza en este caso, a menos que se indique de otro modo, se refiere a un modo de administración que implica ingestión de la unidad de dosificación sin tiempo de estancia significativo en la cavidad bucal.

[0018] El término "diámetro medio ponderado en masa" como se utiliza en este caso se refiere al diámetro medio de material granuloso según es medido por análisis granulométrico por tamizado analítico (ver por ejemplo H.G. Britain, Pharmaceutical Technology, diciembre 2002, págs 56-64).
En este método analítico, con el cual el experto en el campo de formulaciones farmacéuticas de fármacos está familiarizado, los tamices son apilados unos encima de otros en grados ascendentes de aspereza, y el polvo que debe evaluarse se coloca en el tamiz superior.
El nido de tamices está sujeto a un periodo estandarizado de agitación, que causa la distribución de la muestra de polvo entre los tamices.
Posteriormente, el porcentaje en peso de polvo retenido en cada rango de tamaño de tamiz es determinado.
El "diámetro medio ponderado en masa" es aquel obtenido de un gráfico de la distribución de peso acumulativo contra el tamaño de la malla de criba por la determinación del tamaño de la malla que corresponde con 50 % en peso de masa de polvo total.

Descripción detallada de la invención

[0019] Un primer aspecto de la invención se refiere a un granulado que comprende gránulos compuestos por 40-99 % en peso de partículas de lactosa y 1-60 % en peso de un componente de unión que mantiene unidas las partículas de lactosa en los gránulos, dichos gránulos teniendo un diámetro medio ponderado en masa de 50-500 µm y dicho componente de unión siendo una dispersión sólida o una solución sólida de 10-75 % en peso de un cannabinoide en 25-80 % en peso de una matriz lipofílica, dicha matriz lipofílica que contiene al menos 80 % en peso de mono-éster de ácido graso de sacarosa, el residuo de ácido graso siendo seleccionado de ácidos grasos C_8-C_{18}.

[0020] Los granulados de la presente invención son particularmente adecuados para entregar cannabinoides hidrofóbicos que son poco hidrosolubles o poco dispersables en agua.
Típicamente, la solubilidad de estos cannabinoides en agua desmineralizada es inferior a 1 mg/ml a una temperatura de 25°C, preferiblemente inferior a 0,1 mg/ml a 25°C, más preferiblemente inferior a 0,003 mg/ml a 25°C.

[0021] Cannabinoides, que son meroterpenos sustituidos, son los mayores constituyentes activos de la planta Cannabis sativa.
El cannabinoide natural más importante es el sicoactivo Δ9-tetrahidrocannabinol.
El término "cannabinoide" como se utiliza en este caso abarca las sustancias siguientes: Δ-8-tetrahidrocannabinol, Δ-9-tetrahidrocannabinol, (THC), cannabidiol (CBD), olivetol, cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), Tetrahidrocannabivarina (THCV), Δ9-Tetrahidrocannabinol-C4 (THC-C4), nabilona, ácido Δ-9-tetrahidro cannabinólico (TC-A), ácido cannabicroménico (CBC-A), ácido cannabigerólico (CBG-A) al igual que los profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de estos cannabinoides.
Cannabinoides preferidos que se pueden incorporar en los granulados según la presente invención son THC, CBD, y sus mezclas derivadas, de la forma más preferible THC.

[0022] Como se ha explicado aquí antes, el presente granulado comprende partículas de lactosa, y un componente de unión que mantiene unidas las partículas de lactosa en los gránulos es decir los gránulos son bifásicos.
La fase que comprende partículas de lactosa es de naturaleza hidrofílica.
La fase que comprende el componente de unión comprende el cannabinoide y un mono-éster de ácido graso de sacarosa anfifílica y es por lo tanto de naturaleza hidrofóbica/lipofílica.
La fase que comprende el componente de unión puede ser una dispersión sólida o una solución sólida.
Una dispersión sólida es una dispersión de uno o varios compuesto(s) en un portador en estado sólido.
Los compuestos dispersos pueden consistir en unidades de molécula individuales o de agrupaciones tales como en partículas.
Una solución sólida en el contexto de la presente invención es una mezcla real de compuestos que es homogénea a nivel molecular.

[0023] En una forma de realización preferida, el componente de unión es una dispersión sólida, que contiene partículas dispersadas que comprenden el cannabinoide, dichas partículas teniendo un diámetro medio ponderado en volumen entre 2 nm y 1 µm, más preferiblemente de 2-500 nm, de la forma más preferible de 2-300 nm.

[0024] En una forma de realización preferida, al menos 80 % en peso de los gránulos que constituyen el granulado tienen un diámetro en el rango de 50-500 µm.

[0025] Además, en una forma de realización preferida, el granulado comprende gránulos conteniendo 50-98 % en peso de partículas de lactosa y 2-50 % en peso del componente de unión.
En una forma de realización aún más preferida, los gránulos contienen 60-95 % en peso de partículas de lactosa y 5-40 % en peso del componente de unión.

[0026] La lactosa tiene una solubilidad en agua de 18.9 g a 25 °C y 25.1 g a 40 °C por 100 g de solución.
Esta solubilidad acuosa considerable ayuda a los granulados a desintegrarse rápidamente en medios acuosos.

[0027] La lactosa es un disacárido de glucosa y galactosa.
La glucosa puede estar sea en la forma de α-piranosa o en la forma de β-piranosa, mientras que la galactosa puede solo tener la forma de β-piranosa.
Por lo tanto, la lactosa puede tener dos formas anoméricas diferentes que son referidas como α-lactosa y β-lactosa.
En una forma de realización preferida, las partículas de lactosa consisten en 50 a 100 % en peso de β-lactosa, más preferiblemente de 75 a 100 % en peso.

[0028] Sin deseo de estar ligado por cualquier teoría particular se supone que la combinación de las partículas de lactosa hidrosolubles y el mono-éster de ácido graso de sacarosa anfifílica contribuye a la absorción del cannabinoide del medio acuoso del tracto gastrointestinal a través de la pared del intestino lipofílico en el flujo sanguíneo.

[0029] La lactosa (secada por atomización) contiene 8 grupos hidroxilo que pueden ser capaces de reaccionar con grupos funcionales en el cannabinoide, por ejemplo bajo la influencia de la humedad.
En una forma de realización preferida la lactosa que constituye las partículas de lactosa es lactosa anhidra.
La lactosa anhidra es la lactosa que está libre sustancialmente de agua (cristal).
La lactosa anhidra se conoce por ofrecer la mejor compactibilidad de todos los grados de lactosa, y es bien adecuado para aplicaciones de compresión directas.

[0030] El componente de unión comprende un cannabinoide en una matriz lipofílica, dicha matriz lipofílica que contiene al menos 80 % en peso de mono-éster de ácido graso de sacarosa, el residuo de ácido graso siendo seleccionado de ácidos grasos C_8-C_{18}.
En una forma de realización de la invención, la matriz lipofílica consiste en mono-éster de ácido graso de sacarosa.

[0031] El componente de unión puede además del cannabinoide y el mono-éster de ácido graso de sacarosa contener adecuadamente excipientes adicionales tales como antioxidantes, conservantes, grasa, cera, u otras sustancias farmacéuticamente activas, etcétera.
En una forma de realización preferible, el cannabinoide y el mono-éster de ácido graso de sacarosa juntos representan al menos 60 % en peso del componente de unión, más preferiblemente al menos 80 % en peso.

[0032] Ejemplos no limitativos de antioxidantes que se pueden emplear en el componente de unión incluyen ?-tocoferol (vitamina E), ácido ascórbico (vitamina C), ascorbil palmitato (derivado de vitamina C), vitamina A, flavanoides, polifenoles, hidroxi anisol butilado, carotenos, ubiquinol (coenzima Q10), y combinaciones de los mismos.
En una forma de realización preferida el antioxidante es ácido ascórbico.

[0033] Mono-ésteres de ácido graso de sacarosa son compuestos anfifílicos, es decir comprenden una parte hidrofílica y una lipofílica. El equilibrio entre su hidrofilicidad y lipofilicidad se puede expresar en el denominado valor de HLB.
Valores de HLB pueden abarcar de 0 a 20.
Compuestos con valores de HLB entre 3 y 6 son de naturaleza lipofílica y forman emulsiones de agua en aceite (W/O), mientras valores de 8-18 indican características hidrofílicas que se refieren a la formación de emulsiones de aceite en agua (O/W).
Según una forma de realización preferida el mono-éster de ácido graso de sacarosa es un emulsionante de aceite en agua (O/W).
El valor de HLB del mono-éster de ácido graso de sacarosa depende del tipo de residuos de ácido graso.
Según una forma de realización particularmente preferida, el mono-éster de ácido graso de sacarosa tiene un valor de HLB de 8-18.

[0034] Mono-ésteres de ácido graso de sacarosa disponibles comercialmente normalmente contienen cantidades pequeñas de di-ésteres de sacarosa.
El presente granulado preferiblemente comprende menos del 10 % en peso de di-ésteres de sacarosa calculado por peso del mono-éster de ácido graso de sacarosa, más preferiblemente menos del 5 % en peso de di-ésteres de sacarosa calculado por peso del mono-éster de ácido graso de sacarosa.

[0035] En una forma de realización preferida, el residuo de ácido graso del monoéster de ácido graso de sacarosa es un ácido graso C_{10}-C_{18} saturado.

[0036] En una forma de realización aún más preferida, el residuo de ácido graso del mono-éster de ácido graso de sacarosa es seleccionado de ácido láurico, palmítico o esteárico.

[0037] En una forma de realización más preferida, el mono-éster de ácido graso de sacarosa es mono-laurato de sacarosa (SML).

[0038] Otro aspecto de la invención se refiere a unidades de dosificación oral que contienen entre 10 % en peso y 98,8 % en peso del granulado según cualquiera de lo anteriormente mencionado.
Tales unidades de dosificación pueden típicamente tener la forma de comprimidos comprimidos, cápsulas que contienen el granulado, polvos, píldoras, etc. Comprimidos obtenidos por compresión directa del granulado de la invención son preferidos particularmente.

[0039] En una forma de realización preferida la unidad de dosificación oral comprende al menos 1 % en peso de cannabinoides.
Aún más preferiblemente, la presente unidad de dosificación contiene 1-8 % en peso de cannabinoides, de la forma más preferible 1-6 % en peso de cannabinoides.
Preferiblemente, la presente unidad de dosificación contiene THC, CBD o mezclas derivadas.

[0040] Las unidades de dosificación oral según la invención pueden incluir además uno o varios excipientes elegidos

del grupo consistente en agentes colorantes, agentes aromatizantes o de enmascaramiento del sabor, agentes muco-adhesivos, diluyentes, ligantes, lubricantes, desintegrantes adicionales, estabilizadores, tensioactivos, anti-adherentes, plastificantes, conservantes y edulcorantes.

[0041] Agentes muco-adhesivos adecuados que se pueden añadir a las unidades de dosificación oral son elegidos del grupo consistente en carbómeros, derivados químicos de la celulosa, lectina de planta, dextrina, hipromelosa, quitosano, óxido de polietileno, alginato y combinaciones de los mismos.
En una forma de realización preferida las unidades de dosificación oral comprenden hasta 3 % en peso de agentes muco-adhesivos.

[0042] Los desintegrantes adicionales son ventajosamente elegidos del grupo consistente en lactosa, lactosa anhidra, crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, hidroxipropilcelulosa, polacrilina de potasio, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos.
En una forma de realización preferida las unidades de dosificación oral comprenden hasta 25 % en peso de desintegrantes adicionales.

[0043] La unidad de dosificación de la presente invención puede adecuadamente adoptar la forma de un comprimido.
Tal comprimido puede adecuadamente comprender dos o más capas de diferente composición, por ejemplo un núcleo obtenido por compresión directa del granulado comprendido en un recubrimiento.
Las unidades de dosificación de las presentes invenciones son convenientemente producidas en una máquina de fabricación de comprimidos.
Para permitir eliminación fácil de los comprimidos de los moldes, la unidad de dosificación contiene típicamente 0.1-10% de un lubricante o agente anti-adherente.
Preferiblemente, el lubricante o agente anti-adherente es seleccionado del grupo consistente en talco, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, polietilenglicol, almidones, sílice coloidal anhidra y combinaciones de los mismos.
En una forma de realización preferida las unidades de dosificación oral comprenden 1 % en peso de lubricante.

[0044] Según una forma de realización preferida, la unidad de dosificación de la presente invención comprende una combinación de sílice, agente de desintegración, agente muco-adhesivo y lubricante, dicha combinación representando como mucho 38 % en peso, preferiblemente como mucho 30 % en peso de la matriz hidrofílica.

[0045] Ventajosamente, la unidad de dosificación muestra un cierto nivel de porosidad para permitir fácil acceso al agua.
Típicamente, las unidades de dosificación de la presente invención muestran una porosidad de 1-50%, preferiblemente de 2-15%.

[0046] Otro aspecto de la invención se refiere a unidades de dosificación oral según cualquiera de los anteriormente mencionados para usar en terapéutica de tratamientos profilácticos, dicho uso que comprende la administración oral (peroral) de la unidad de dosificación.

[0047] Las unidades de dosificación farmacéutica de la presente invención son ventajosamente empleadas en los tratamientos terapéuticos o profilácticos de mamíferos, preferiblemente de seres humanos.

[0048] Unidades de dosificación que contienen cannabinoide según estas invenciones son especialmente adecuadas para usar en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, trastornos de la conducta, esquizofrenia, ansiedad, epilepsia, trastornos del movimiento, trastornos alimenticios, Alzheimer, derrame cerebral, esclerosis múltiple, lesión de médula espinal, neuropatía periférica, dolor neuropático, dolor nociceptivo o náusea.
Además, dichas unidades de dosificación pueden ventajosamente usarse como un sedante o un intensificador sedante en tratamientos combinados.

[0049] Otro aspecto de la invención se refiere a un método de preparación de un granulado como se ha descrito anteriormente, dicho método que incluye las etapas de:
proporción de un polvo de lactosa teniendo un diámetro medio ponderado en masa de 32-250 um, preferiblemente de 45-250 µm;
granulación del polvo de lactosa por su combinación con un líquido de granulación, dicho líquido de granulación que comprende una solución de un cannabinoide y mono-éster de ácido graso de sacarosa en un solvente orgánico, preferiblemente alcohol C_1-C_3, el residuo de ácido graso siendo seleccionado de ácidos grasos C_8-C_{18}; y
eliminación del solvente orgánico por evaporación.

[0050] Como ya se ha explicado en lo anteriormente mencionado, el método de granulación según la presente invención incluye la granulación en húmedo.
En la granulación en húmedo una solución ligante se prepara que es lentamente añadida a un polvo bajo agitación continua de la mezcla.
La adición de la solución ligante causa agregación de las partículas de polvo.

Después del paso de agregación, el solvente de la solución ligante es quitado utilizando un paso de secado.
Como se conoce por los expertos en la técnica, el índice de adición de la solución ligante al polvo, la proporción de solución ligante al polvo y el grado de agitación de la masa en húmedo todos afectan a la distribución del tamaño final de las partículas de los gránulos.

[0051] En una forma de realización preferida, la temperatura del líquido de granulación es entre 15°C y 50°C cuando se combina con el polvo de lactosa.

[0052] Todos los componentes que constituyen el componente de unión del granulado son disueltos en un solvente orgánico, preferible un alcohol C_1-C_3.
Esta solución es referida como el fluido de granulación.
El solvente orgánico es elegido de manera que todos los componentes que deben ser disueltos tienen una determinada solubilidad mínima en la temperatura del proceso.
Expertos en la técnica de formulaciones farmacéuticas de fármacos se familiarizan con tales optimizaciones rutinarias.

[0053] En una forma de realización preferida, el alcohol C_1-C_3 es elegido del grupo que consiste en metanol, etanol, n-propanol, alcohol isopropílico y combinaciones de los mismos.
En una forma de realización preferida particularmente, el alcohol C_1-C_3 es etanol, aún más preferiblemente etanol anhidro.

[0054] Evaporación del alcohol C_1-C_3 se puede realizar por cualquier medio conocido en la técnica. Ejemplos no limitativos que pueden ser adecuadamente aplicados en el presente método son destilación al vacío y destilación convencional calentando el granulado, causando evaporación del alcohol, y eliminando el vapor del sistema utilizando un condensador, y combinaciones de los mismos.
En una forma de realización preferida, la destilación al vacío es aplicada.
En una forma de realización más preferida, la destilación al vacío se aplica a una temperatura de entre 20°C y 70°C, aún más preferiblemente a una temperatura de entre 35°C y 55°C.

[0055] En otra forma de realización preferida, un método se proporciona según cualquiera de lo anteriormente mencionado, donde el líquido de granulación tiene la composición siguiente:
40- 55% en peso de alcohol C_1-C_3;
15- 20 % en peso de cannabinoide;
30- 40 % en peso de mono-éster de ácido graso de azúcar.

[0056] Los ejemplos siguientes se entienden para ilustrar adicionalmente la invención y algunas de sus formas de realización preferidas sin pretensión de limitar su alcance.

EJEMPLOS

Ejemplo 1; preparación de granulado A

[0057] Componentes usados para la preparación de granulado A son descritos en la Tabla 1.

Tabla 1

Componente	% en peso
THC	3.0
SML	6.0
Ácido ascórbico	0.3
Lactosa (calidad de compresión directa*)	90,7
* diámetro medio ponderado en masa < 250 µm	

[0058] Granulado A se prepara por medio de un método de granulación en húmedo.
Una mezcla de THC, SML y ácido ascórbico (AA) es disuelta en etanol.
La solución resultante se añade a la lactosa colocada en el vaso de granulación.
El etanol se evapora y el granulado resultante es tamizado.
El granulado con un diámetro medio ponderado en masa de 300 µm está preparado para otro tratamiento en comprimidos o para el relleno en cápsulas de gelatina (duras).
El componente de unión del granulado consiste en una solución cristalizada de THC, SML y ácido ascórbico.

Ejemplo 2: preparación de granulado B

[0059] Componentes usados para la preparación de granulado B son descritos en tabla 2.

Tabla 2

Componente	% en peso
CBD	8.0
SML	16.0
Ácido ascórbico	0.8
Lactosa (lactosa secada por atomización*)	75,2
* diámetro medio ponderado en masa < 200 µm	

[0060] Granulado B con un diámetro medio ponderado en masa de 300 µm se prepara como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 3: preparación de formas de dosificación orales

[0061] Granulado A y B fueron mezclados con excipientes y directamente comprimidos en comprimidos orales.
Los componentes usados para preparación de comprimidos se dan en la tabla 3.

Tabla 3

Componente	% peso
Granulado	75
Lactosa (calidad de compresión directa*)	23,8
Estearato de magnesio	1
Dióxido de silicio	0.2
* diámetro medio ponderado en masa < 250 µm	

[0062] Pruebas de disolución con los comprimidos según el método descrito en la farmacopea europea (Ph. Eur. 2.9.3) para comprimidos orales fueron realizadas para comparar el efecto de la invención descrito aquí en el índice de disolución del cannabinoide.
El índice de disolución del cannabinoide puro fue medido también según el mismo método para comparación.
Los medios de disolución consistieron en una solución de 1 % en peso de SDS en agua y un pH de 7 reajustado con HCl diluido.
Durante los experimentos la temperatura de los medios de disolución fue mantenida entre 36 y 41°C bajo agitación.
Después del depósito del comprimido en el medio de disolución, se tomaron muestras a varios intervalos de tiempo con el uso de una jeringa desechable.
Las muestras fueron filtradas inmediatamente sobre un filtro de jeringa en un frasco de HPLC y analizadas por HPLC.

[0063] La Figura 1 representa resultados de prueba de disolución de diferentes cannabinoides formulados según la presente invención.
El porcentaje en peso (% en peso de cannabinoide) se refiere al peso del cannabinoide encontrado en el medio de disolución en comparación con el peso total del cannabinoide presente en el comprimido que se añade al medio de disolución.

[0064] Los resultados demuestran el efecto favorable de la presente invención en el índice de disolución de cannabinoide en medios acuosos.

Ejemplo comparativo A

[0065] Comprimidos obtenidos a partir de granulado A como se describe en el Ejemplo 3 fueron comparados con comprimidos preparados según el Ejemplo 6 en la patente WO 02/064109 A2 por medio de una prueba de disolución como se describe en el ejemplo 3.

Tabla 4: Composición de ejemplo comparativo A

Componentes	% peso
Ácido ascórbico	0.1
Tocoferol	0.2
Monoestearato de glicerilo (GMS)	5.0
Tween 80	0.5
THC	5.0
Almidón	10.0
Lactosa (calidad de compresión directa*)	79,2
* diámetro medio ponderado en masa < 250 µm	

[0066] En la figura 2, resultados de disolución de THC de comprimidos preparados como en el Ejemplo 6 de WO 02/064109 A2 y de comprimidos preparados como en el Ejemplo 3 de granulado A son comparados.
El porcentaje en peso (% en peso de THC) se refiere al peso de THC encontrado en el medio de disolución en comparación con el peso total de THC presente en el comprimido que se añade al medio de disolución.

[0067] Incluso con el uso de más de un compuesto anfifílico y un desintegrante en la formulación de Ejemplo 6 de WO 02/064109 A2, el índice de disolución del THC es inferior a cuando THC se formula según el Ejemplo 3 de esta patente.

Ejemplo comparativo B

[0068] Comprimidos fueron preparados como en el Ejemplo 4 con la única diferencia que el éster graso de sacarosa de compuesto anfifílico (SML) fue sustituido por monoestearato de glicerilo (GMS).

[0069] La prueba de disolución como se describe en el Ejemplo 5 fue realizada con estos comprimidos y comparada con aquellos comprimidos obtenidos a partir de granulado de A y descritos en el Ejemplo 4.

[0070] En la figura 3, los efectos de mono-éster de ácido graso de sacarosa (SML) y monoestearato de glicerilo (GMS) en la disolución de THC son comparados.
El porcentaje en peso (% en peso de THC) se refiere al peso del THC encontrado en el medio de disolución en comparación con el peso total de THC presente en el comprimido que se añade al medio de disolución.

[0071] Comprimidos que contienen GMS en su formulación no solo cumplen la especificación de la Ph. Eur. para formas de dosificación orales (75% del API se debe liberar dentro de 45 min).
Después de 60 min ni siquiera el 70% de todos los THC ha sido liberado en los medios de disolución, mientras con comprimidos de granulado A el 90% de la liberación de THC fue conseguida dentro de 15 min.

REIVINDICACIONES

1. Granulado que comprende gránulos compuestos por 40-99 % en peso de partículas de lactosa y 1-60 % en peso de un componente de unión que mantiene unidas las partículas de lactosa en los gránulos, dichos gránulos teniendo un diámetro medio ponderado en masa de 50-500 µm y dicho componente de unión siendo una dispersión sólida o una solución sólida de 10-75 % en peso de cannabinoide en 25-80 % en peso de una matriz lipofílica, dicha matriz lipofílica que contiene al menos 80 % en peso de mono-éster de ácido graso de sacarosa, el residuo de ácido graso siendo seleccionado de ácidos grasos C_8-C_{18}.

2. Granulado según la reivindicación 1, donde los gránulos contienen 60-95 % en peso de partículas de lactosa y 5-40 % en peso de componente de unión.

3. Granulado según la reivindicación 1 o 2, donde el residuo de ácido graso es un ácido graso C_{10}-C_{18} saturado.

4. Granulado según la reivindicación 3, donde el mono-éster de ácido graso de sacarosa es monolaurato de sacarosa.

5. Granulado según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el cannabinoide tiene una solubilidad en agua inferior a 1 mg/ml a una temperatura de 25°C, preferiblemente inferior a 0,1 mg/ml a 25°C, más preferiblemente inferior a 0,003 mg/ml a 25°C.

6. Granulado según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el cannabinoide y el mono-éster de ácido graso de sacarosa juntos representan al menos 80 % en peso de la matriz de unión.

7. Granulado según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el componente de unión es una dispersión sólida que contiene partículas dispersadas que comprenden el cannabinoide, dichas partículas teniendo un diámetro medio ponderado en volumen entre 2 nm y 1 µm.

8. Granulado según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde al menos 80 % en peso de los gránulos en el granulado tienen un diámetro en el rango de 50-500 µm.

9. Unidad de dosificación oral que contiene entre 10 y 98,8 % en peso de un granulado según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

10. Unidad de dosificación oral según la reivindicación 9, donde la unidad de dosificación oral es un comprimido o una cápsula.

11. Unidad de dosificación oral según la reivindicación 9 o 10 para usar en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, trastornos de la conducta, esquizofrenia, ansiedad, epilepsia, trastornos del movimiento, trastornos alimenticios, Alzheimer, derrame cerebral, esclerosis múltiple, lesión de médula espinal, neuropatía periférica, dolor neuropático, dolor nociceptivo o náusea, dicho tratamiento que comprende administración oral de la unidad de dosificación.

12. Unidad de dosificación oral según cualquiera de las reivindicaciones 8-10 para uso como un sedante o un intensificador de la sedación en tratamientos combinados, dicho uso que comprende administración oral de la unidad de dosificación.

13. Método de preparación de un granulado según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, dicho método que incluye las etapas de:
• proporcionar un polvo de lactosa teniendo un diámetro medio ponderado en masa de 32-250 µm;
• granulación del polvo de lactosa por su combinación con un líquido de granulación, dicho líquido de granulación que comprende una solución de un cannabinoide y monoéster de ácido graso de sacarosa en un solvente orgánico, preferiblemente alcohol C_1-C_3, el residuo de ácido graso siendo seleccionado de ácidos grasos C_8-C_{18}; y
• eliminación del solvente orgánico por evaporación.

14. Método según la reivindicación 13, donde el solvente orgánico es etanol.

15. Método según la reivindicación 13 o 14, donde el líquido de granulación tiene la composición siguiente:
• 40-55 % en peso de alcohol C_1-C_3;
• 15-20 % en peso del cannabinoide;
• 30-40 % en peso del mono-éster de ácido graso de sacarosa.

Fig. 1

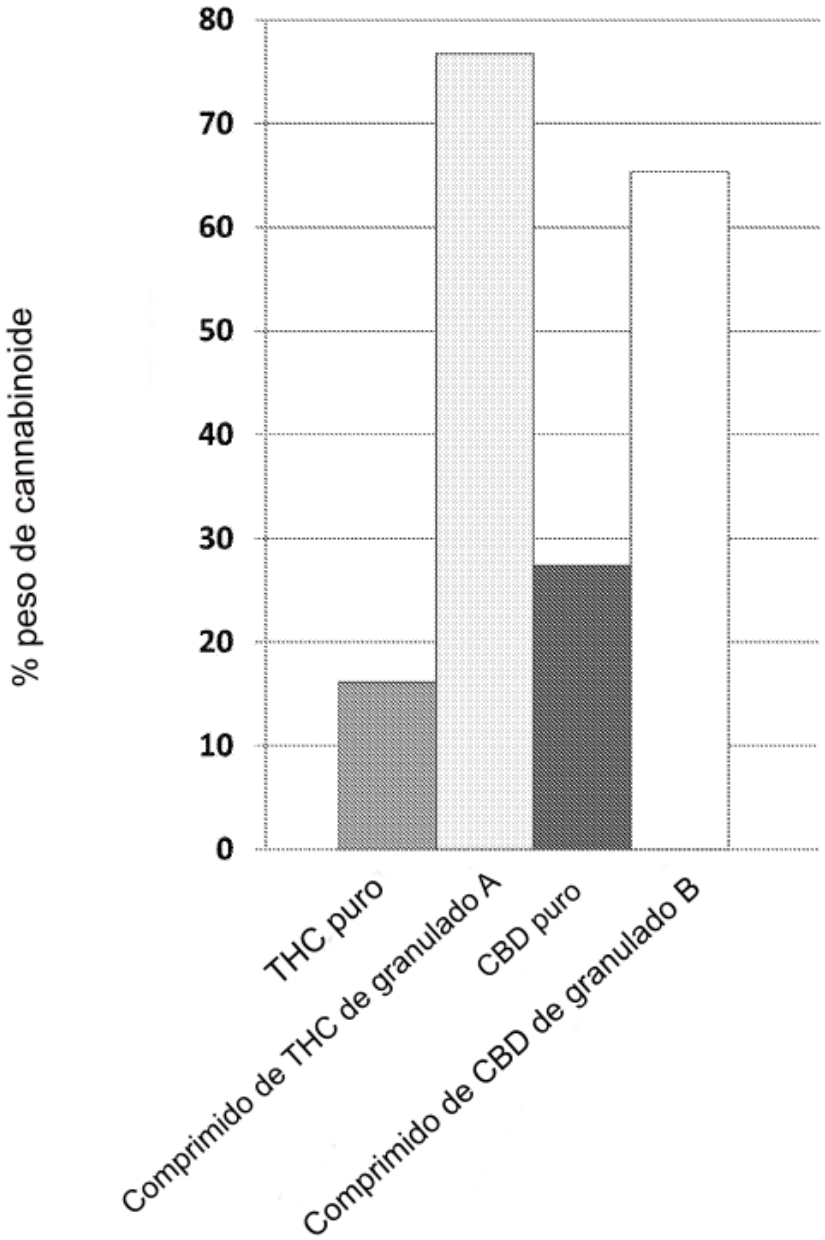

% peso de cannabinoide
80
70
60
50
40
30
20
10
0
THC puro
Comprimido de THC de granulado A
CBD puro
Comprimido de CBD de granulado B

Fig. 2

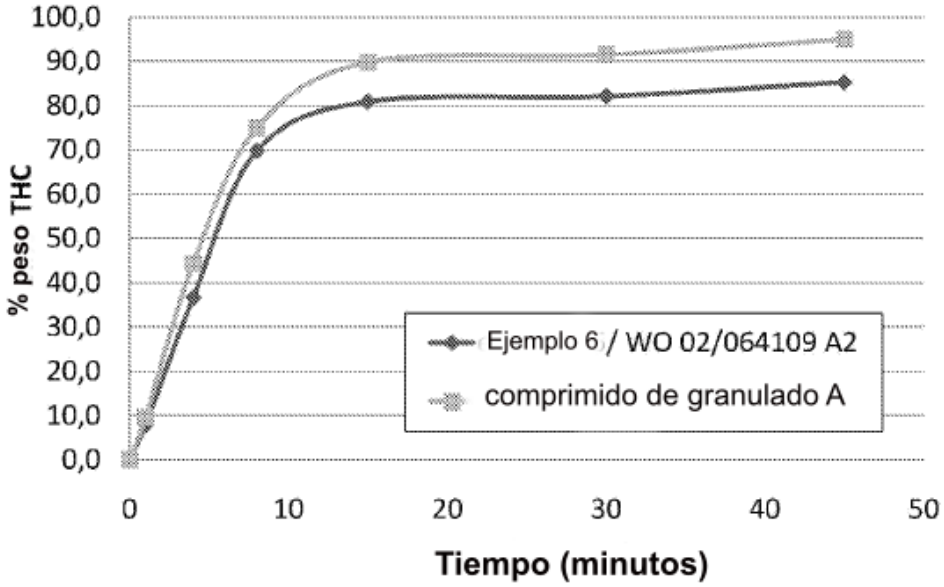
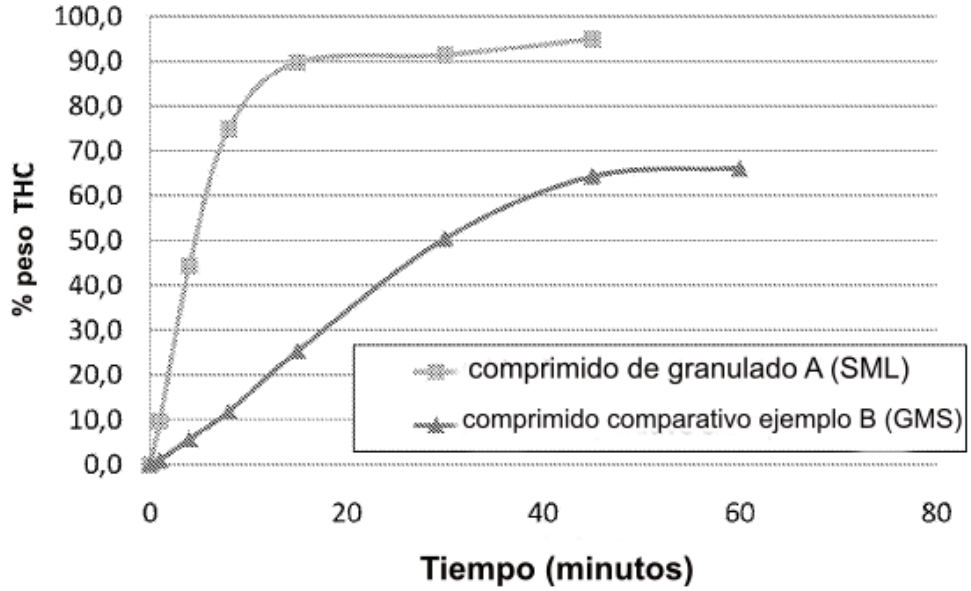

100,0
90,0
80,0
70,0
60,0
50,0
40,0
30,0
20,0
10,0
0,0
% peso THC
0
10
20
30
40
50
Tiempo (minutos)
Ejemplo 6 / WO 02/064109 A2
comprimido de granulado A

Fig. 3


100,0
90,0
80,0
70,0
60,0
50,0
40,0
30,0
20,0
10,0
0,0
% peso THC
0
20
40
60
80
Tiempo (minutos)
comprimido de granulado A (SML)
comprimido comparativo ejemplo B (GMS)