

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 988**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2014** **PCT/NL2014/050745**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015** **WO15065179**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2014** **E 14796301 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016** **EP 3001812**

54 Título: **Comprimido que contiene cannabidiol, método para su producción y uso de tal comprimido en el tratamiento oral de trastornos psicóticos o de ansiedad**

30 Prioridad:

29.10.2013 EP 13190587

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

04.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 610 988 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

Comprimido que contiene cannabidiol, método para su producción y uso de tal comprimido en el tratamiento oral de trastornos psicóticos o de ansiedad

Campo técnico de la invención

[0001] La presente invención se refiere a comprimidos que contienen un granulado que comprende partículas de lactosa, cannabidiol y un monoéster de ácidos grasos de sacarosa.

Estos comprimidos son particularmente adecuados para la administración peroral y se pueden usar convenientemente en el tratamiento peroral de los trastornos psicóticos o de ansiedad.

La invención también proporciona un método para la producción de los comprimidos.

Antecedentes de la invención

[0002] El uso de fármacos antipsicóticos para el tratamiento de los síntomas de tipo esquizofrenia se asocia frecuentemente a efectos secundarios adversos tales como trastornos motores, aumento de peso y disfunción sexual.

Por lo tanto, hay una necesidad continua de fármacos antipsicóticos alternativos con una buena tolerancia.

[0003] Desde hace tiempo se sabe que distintos componentes de la planta *Cannabis sativa* (cannabis) tienen actividad farmacológica.

El cannabis contiene varios cannabinoides, dos de los cuales tienen acciones casi opuestas. El Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC), que es el cannabinoide más abundante en el cannabis que se fuma, se conoce por ser un componente psicotomimético.

En cambio, se ha descubierto que el cannabidiol (CBD), que es otro cannabinoide principal encontrado en algunas cepas de cannabis, tiene propiedades antipsicóticas.

[0004] Las propiedades antipsicóticas del CBD han sido investigadas.

Las publicaciones que se describen en estudios en los que se trató a pacientes esquizofrénicos con CBD indican que el CBD es un fármaco alternativo bien tolerado para el tratamiento de, por ejemplo, la esquizofrenia.

[0005] El CBD es una sustancia lipofílica que no es soluble en agua.

Es soluble en etanol (36 mg/ml) y dimetilsulfóxido DMSO (60 mg/ml).

El CBD tiene un punto de fusión de aproximadamente 66°C.

[0006] La biodisponibilidad de las sustancias farmacéuticas tomadas peroralmente, ante todo, depende del grado en el que la sustancia farmacéuticamente activa es absorbida del entorno intestinal a través de la mucosa intestinal.

Las sustancias farmacéuticas lipofílicas generalmente son mal absorbidas del entorno intestinal, entre otras cosas debido a su pobre solubilidad y/o dispersabilidad en agua.

[0007] La biodisponibilidad de una sustancia farmacéutica tomada peroralmente depende además de la susceptibilidad de la sustancia al denominado efecto de primer paso.

Las sustancias absorbidas desde el intestino, antes de ser distribuidas por todo el cuerpo, deben pasar primero por el hígado, donde pueden ser metabolizadas inmediatamente.

Generalmente se asume que el CBD es bastante susceptible al metabolismo de primer paso en el hígado.

[0008] La biodisponibilidad oral del CBD es baja e impredecible (S. Zhornitsky, S. Potvin, *Pharmaceuticals* (2012) 5, 529-552). Además, el CBD es un fármaco inestable (A. J. Poortman, H. Huizer, *Forensic Science International* (1999) 101, 1-8).

[0009] Los usos terapéuticos del CBD se han descrito en diferentes publicaciones.

[0010] F. M. Leweke et al. (*Transl. Psychiatry* (2012) 2; e94) describe el tratamiento de seres humanos adultos entre 18 y 50 años que padecen esquizofrenia paranoide aguda mediante la administración diaria de 200 a 800 mg de CBD o una dosis similar del potente fármaco antipsicótico amisulprida.

[0011] A. W. Zuardi et al. (*Braz. J. Med. Biol. Res.* (2006) 39, 421-429 y *Journal of Psychopharmacology* (2006) 20(5), 683-686) describen un estudio de un caso donde un paciente esquizofrénico recibió altas dosis de CBD (disuelto en aceite) de hasta 1500 mg/día durante 4 semanas y exhibió una mejora significativa durante el tratamiento con CBD, mientras que se observó un empeoramiento cuando la administración fue interrumpida.

En otro estudio de caso, un paciente con un diagnóstico de esquizofrenia fue administrado con dosis de CBD, empezando con 40 mg/día durante 5 días, con la dosis siendo doblada cada 5 días hasta 1280 mg/día durante un periodo de aproximadamente 4 semanas.

Se observó una tendencia a la mejora de los síntomas con una dosis de 1280 mg/día.

[0012] US 2011/038958 se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de la psicosis o de un trastorno psicótico.

El método de tratamiento comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de tetrahidrocannabinol (THCV) y/o CBD.

5 US 2011/038958 describe un experimento en el que ratones recibieron una vez al día dosis orales de 0,3 y 3 mg/kg de CBD en combinación con THCV pura.

[0013] WO 2008/033024 describe unidades de dosificación para la administración sublingual, bucal u oral de sustancias farmacéuticamente activas insolubles en agua.

10 El CBD se menciona como un ejemplo de sustancia farmacéuticamente activa insoluble en agua.

El ejemplo 1 describe la preparación de un microgranulado monofásico que comprende el cannabinoide Δ -9-tetrahidrocannabinol, y monolaurato de sacarosa en una proporción en peso de 1:15 utilizando un proceso de granulación seca.

15 El ejemplo 3 de esta solicitud de patente describe la fabricación de un polvo de formación de comprimidos para la compresión directa utilizando 5 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.

El ejemplo 6 describe la preparación de comprimidos que contienen 61 mg de un microgranulado, 180 mg de lactosa y 10 mg de otros excipientes, dicho microgranulado estando compuesto por Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC), monolaurato de sacarosa y xilitol.

20 El microgranulado se preparó mediante la dispersión sucesiva de monolaurato de sacarosa y xilitol en xilitol fundido, seguida de enfriamiento y trituración.

[0014] WO 02/064109 describe una formulación farmacéutica para usar en la administración de un medicamento lipofílico a través de una superficie mucosa, formulación que comprende al menos un medicamento lipofílico y al menos un agente auto emulsionante.

25 También se describen formulaciones farmacéuticas en forma de gel o comprimido para la administración de un medicamento lipofílico a través de la mucosa sublingual y/o bucal.

Entre los medicamentos lipofílicos mencionados en WO 02/064109 A2 están el THC y mezclas de THC y CBD.

30 Las formulaciones farmacéuticas están destinadas al tratamiento de una variedad de enfermedades entre las que se encuentran la esclerosis múltiple, lesión de médula espinal, neuropatía periférica y otros dolores neurogénicos.

El ejemplo 6 de la solicitud de patente describe la preparación de un comprimido para administración bucal o sublingual mediante la disolución de monoestearato de glicerilo, polisorbato 80, palmitato de ascorbilo y α -tocoferol y THC en alcohol, pulverización de la solución alcohólica sobre una mezcla de polvo consistente en lactosa y almidón soluble, evaporación del alcohol, espolvoreo del granulado resultante con talco y compresión a un peso de comprimido objetivo de 101 mg.

35 comprimido objetivo de 101 mg.

[0015] WO 2009/087351 describe el uso de uno o más fitocannabinoides, incluyendo CBD, con uno o más medicamentos antipsicóticos en la producción de una formulación farmacéutica para usar en la prevención o tratamiento de la psicosis o un trastorno psicótico, donde el o los fitocannabinoides son administrados separadamente, consecutivamente o simultáneamente al uno o más medicamentos antipsicóticos.

40 [0016] WO 2012/033478 describe una forma de dosificación oral de cannabinoides, entre ellos CBD, en un sistema autoemulsificante controlable para evitar el metabolismo hepático de primer paso, dicha forma de dosificación oral que comprende:

- 45 • 1-90 % en peso de una forma farmacológicamente activa de cannabinoides;
- 15- 85 % en peso de uno o más triglicéridos;
- 15- 85 % en peso de uno o más glicéridos mixtos; y
- 5-90 % en peso de un tensioactivo que promueve la autoemulsión.

WO 2008/024490 divulga un comprimido de cannabidiol que comprende PVP.

50 [0017] Es un objeto de la presente invención el proporcionar una unidad de dosificación para la administración peroral de CBD que combina una biodisponibilidad alta y previsible con una estabilidad excelente.

Es otro objeto de la invención proporcionar unidades de dosificación para la administración peroral de CBD que puedan ser convenientemente usadas en el tratamiento de trastornos psicóticos o trastornos de ansiedad.

55 Resumen de la invención

[0018] Los inventores han desarrollado un comprimido para administración peroral que reúne estos objetivos.

60 El comprimido según la presente invención tiene un peso de comprimido de 60-1200 mg y está compuesto de: 50-95 % en peso de un granulado que contiene CBD, 5-50 % en peso de lactosa y 0-30 % en peso de los otros excipientes del comprimido.

El granulado contiene 2-15 % en peso de CBD, 2-30 % en peso de monoéster de ácidos grasos de sacarosa, 30-96 % en peso de lactosa y 0-25 % en peso de otros excipientes para granulados.

65 [0019] El granulado tiene un diámetro medio ponderado masivo de 50-1000 μ m y está compuesto por gránulos que comprenden partículas de lactosa que son mantenidas juntas por una dispersión sólida que comprende cannabidiol,

monoéster de ácidos grasos de sacarosa y, opcionalmente, otros excipientes.

El cannabidiol y el monoéster de ácidos grasos de sacarosa están presentes en el granulado en una proporción en peso de 1:4 a 1:1.

5 [0020] La biodisponibilidad oral del CBD en los comprimidos de la presente invención es alta, al igual que previsible. Además, los comprimidos son muy estables en cuanto a que la degradación del CBD durante el almacenamiento bajo condiciones ambientales es mínima. Los comprimidos según la invención pueden ser usados convenientemente para el tratamiento de trastornos

10 [0021] La invención se refiere además a un método de fabricación de un comprimido según la presente invención, dicho método que incluye las etapas de:

- proporcionar un polvo de lactosa con un diámetro medio ponderado masivo de 32-250 μm ;
- 15 • combinar el polvo de lactosa con un fluido de granulación para producir un granulado, dicho fluido de granulación que comprende una solución de CBD, monoéster de ácidos grasos de sacarosa, antioxidante y opcionalmente otros excipientes para granulados en disolvente orgánico;
- eliminar el disolvente orgánico por evaporación para producir un granulado;
- mezclar el granulado con lactosa y opcionalmente otros excipientes de comprimido para producir una mezcla de comprimido; y
- 20 • comprimir la mezcla de comprimido en un comprimido.

Definiciones

25 [0022] El término "comprimido" que se utiliza en este caso se refiere a una mezcla de sustancias activas y excipientes, prensados o compactados a partir de una forma de polvo a la forma de dosificación farmacéutica sólida.

[0023] El término "granulado" según se utiliza en este caso se refiere a un material en partículas que consiste en partículas discretas, denominadas gránulos.

30 [0024] El término "gránulo" se refiere a una partícula que está compuesta por dos o más subpartículas que son mantenidas juntas por fuerzas físicas, por ejemplo por un agente aglutinante.

[0025] El término "granulación" según se utiliza en este caso se refiere a un proceso que convierte un polvo en un granulado.

35 La granulación húmeda es un método de granulación que emplea un líquido para convertir un polvo en un granulado.

El fluido normalmente se pulveriza sobre el polvo mientras el polvo se mantiene en movimiento.

El fluido actúa como agente aglutinante que "pega" entre sí las partículas de polvo, formando así gránulos.

40 Este fluido también se denomina en este caso "fluido de granulación". Típicamente contiene un disolvente que es lo suficientemente volátil para eliminarse por el secado y que no es tóxico.

[0026] El término "oral" o "peroral" según se utiliza en este caso, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un modo de administración que implica la ingestión de la unidad de dosificación.

45 [0027] El término "diámetro medio ponderado masivo" según se utiliza en este caso se refiere al diámetro medio del material granuloso donde la aportación del diámetro de una partícula única al promedio es proporcional a la masa de esta única partícula.

El diámetro medio ponderado masivo de un polvo o un granulado puede ser medido adecuadamente por análisis por tamizado analítico.

50 [0028] El término "diámetro medio ponderado masivo" según se utiliza en este caso se refiere a un diámetro medio de partícula donde la aportación del diámetro de una partícula única al promedio es proporcional al volumen de esta única partícula.

Se asume que la aportación de volumen relativa de una partícula única es proporcional a su (diámetro)³.

55 [0029] El término "dispersión sólida" se refiere a composiciones que contienen un fármaco disperso o disuelto dentro de una matriz de portador sólido.

Se pueden distinguir diferentes tipos de dispersiones sólidas basándose en la forma física del fármaco y el portador.

60 El fármaco está o bien suspendido en el portador como partículas cristalinas o amorfas de fase separada, o bien éste existe como una mezcla molecular homogénea de fármaco (amorfo) y portador.

El portador puede existir en forma cristalina o amorfa.

Más información sobre las dispersiones sólidas se puede encontrar en Williams et al., Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development, Pharmacological Reviews (2013) 65, 416-445.

65 [0030] El término "trastorno psicótico" según se utiliza en este caso se refiere a un trastorno que va acompañado de

psicosis o síntomas psicóticos.

[0031] El término "psicosis según se utiliza en este caso se refiere a una enfermedad mental típicamente caracterizada por cambios radicales en la personalidad, alteraciones del comportamiento y un sentido distorsionado o inexistente de la realidad objetiva.

Los pacientes que sufren psicosis tienen una percepción alterada de la realidad; es decir, son incapaces de distinguir la experiencia subjetiva personal de la realidad del mundo externo.

Experimentan alucinaciones y/o delirios que creen que son reales, y pueden comportarse y comunicarse de una forma inapropiada e incoherente.

La psicosis puede aparecer como un síntoma de varios trastornos mentales, incluyendo trastornos de humor y de personalidad.

También es la característica que define la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno delirante, y los trastornos psicóticos (es decir, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección, y trastorno psicótico inducido por sustancias).

[0032] El término "trastornos de ansiedad" según se utiliza en este caso se refiere a trastornos mentales en los que predominan la ansiedad y el comportamiento evasivo.

Ejemplos de tales trastornos incluyen las fobias (incluyendo agorafobia), el trastorno de pánico, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de ansiedad generalizada, y el trastorno de ansiedad inducida por sustancias.

Descripción detallada de la invención

[0033] Un primer aspecto de la invención se refiere a un comprimido con un peso de comprimido de 60-1200 mg, dicho comprimido estando compuesto por 50-95 % en peso de un granulado, 5-50 % en peso de lactosa y 0-30 % en peso de otros excipientes del comprimido, donde el granulado contiene 2-15 % en peso de CBD, 2-30 % en peso de monoéster de ácidos grasos de sacarosa, 30- 96 % en peso de lactosa y 0-25 % en peso de otros excipientes para granulados.

[0034] El comprimido de la presente invención está compuesto por (obtenido a partir de) al menos dos componentes granulados, es decir granulado, lactosa y opcionalmente uno o más excipientes.

A menos que se indique lo contrario, las concentraciones de lactosa mencionadas aquí se refieren a la lactosa que, junto con el granulado, representa el volumen del comprimido o la lactosa contenida en el granulado.

[0035] El peso del comprimido está preferiblemente en el rango de 100-1000 mg, más preferiblemente en el rango de 200-800 mg y de la forma más preferible en el rango de 250-500 mg.

[0036] La cantidad de CBD contenida en el comprimido preferiblemente está en el rango de 2-100 mg, más preferiblemente en el rango de 5-90 mg y de la forma más preferible en el rango de 10-80 mg.

[0037] El granulado que contiene CBD típicamente representa al menos 55 % en peso, más preferiblemente al menos 58 % en peso y de la forma más preferible al menos 60 % en peso del comprimido.

Preferiblemente, dicho granulado representa no más del 90 % en peso, especialmente no más del 85 % en peso y de la forma más preferible no más del 80 % en peso del comprimido.

[0038] La lactosa, además de la lactosa contenida en el granulado que contiene CBD, típicamente representa al menos 10 % en peso, más preferiblemente al menos 15 % en peso y de la forma más preferible al menos 20 % en peso del comprimido.

Preferiblemente, dicha lactosa representa no más de 46 % en peso, más preferiblemente no más de 43 % en peso y de la forma más preferible no más de 40 % en peso del comprimido.

[0039] Los otros excipientes opcionales del comprimido típicamente están contenidos en el comprimido en una concentración de no más de 25 % en peso, más preferiblemente en una concentración de no más de 22 % en peso y de la forma más preferible en una concentración de no más de 20 % en peso.

[0040] El CBD preferiblemente está contenido en el granulado en una concentración de al menos 4 % en peso, especialmente de al menos 5 % en peso.

[0041] El monoéster de ácidos grasos de sacarosa típicamente representa al menos 5 % en peso, más preferiblemente al menos 8 % en peso y de la forma más preferible al menos 10 % en peso del granulado.

Preferiblemente, la concentración de monoéster de ácidos grasos de sacarosa en el granulado no excede del 27 % en peso, de la forma más preferible no excede del 25 % en peso.

[0042] La lactosa típicamente está contenida en el granulado que contiene CBD en una concentración de al menos 45 % en peso, más preferiblemente de al menos 55 % en peso y de la forma más preferible de al menos 60 % en peso.

El contenido de lactosa del granulado preferiblemente no excede el 90 % en peso.

Más preferiblemente, el contenido de lactosa del granulado no excede el 85 % en peso, aún más preferiblemente éste no excede el 80 % en peso.

De la forma más preferible, dicho contenido de lactosa no excede el 78 % en peso.

[0043] Los otros excipientes opcionales del granulado están típicamente contenidos en el granulado en una concentración de no más de 22 % en peso, de la forma más preferible en una concentración de no más de 20 % en peso.

El término "excipientes del granulado" según se usa en el contexto de la presente invención no se ha de interpretar de manera estricta.

Ejemplos no limitativos de excipientes que pueden ser usados convenientemente en el granulado son conservantes, grasas, ceras, y otras sustancias farmacéuticamente activas, tales como otros cannabinoides o fármacos analgésicos.

[0044] En una forma de realización de la invención, se prevé una pastilla comprimida tal y como se define aquí, con la condición de que no es un comprimido que comprende 75 % en peso de un granulado, 23,8 % en peso de lactosa, 1 % en peso de estearato de magnesio y 0,2 % en peso de dióxido de silicio, donde el granulado contiene 8,0 % en peso de CBD, 16,0 % en peso de monolaurato de sacarosa, 75,2 % en peso de lactosa y 0,8 % en peso de ácido ascórbico.

[0045] El granulado está compuesto de gránulos, dichos gránulos que comprenden partículas de lactosa que son mantenidas juntas por una dispersión sólida que contiene el CBD, monoéster de ácidos grasos de sacarosa y opcionalmente otros excipientes para granulados.

[0046] La dispersión sólida que comprende CBD y monoéster de ácidos grasos de sacarosa es distinguible claramente de las partículas de lactosa y actúa como un "pegamento" que mantiene juntas las partículas de lactosa en los gránulos que componen el granulado.

[0047] El granulado está compuesto por gránulos, dichos gránulos que comprenden partículas de lactosa que son mantenidas juntas por una dispersión sólida, donde la dispersión sólida contiene una fase dispersa que comprende CBD.

Preferiblemente, dicha fase dispersa que comprende CBD tiene un diámetro medio ponderado de volumen de entre 2 nm y 1 µm, más preferiblemente de 2-500 nm, de la forma más preferible de 2-300 nm.

El experto en la técnica está familiarizado con las técnicas adecuadas para la determinación del diámetro medio ponderado de volumen de la fase dispersa que contiene CBD.

La microscopía electrónica de transmisión es un ejemplo de una técnica analítica que puede utilizarse para determinar el diámetro medio ponderado de volumen de la fase dispersa de la dispersión sólida.

[0048] Los gránulos que constituyen el granulado tienen un diámetro medio ponderado masivo de 50-1000 µm, más preferiblemente de 90-500 µm y de la forma más preferible de 160-355 µm.

[0049] En una forma de realización preferida, la lactosa que constituye las partículas de lactosa en el granulado es lactosa anhidra (β-lactosa) o α-lactosa monohidrato.

La lactosa anhidra está sustancialmente libre de agua (de cristalización). La α-lactosa monohidrato es lactosa en la que la molécula de lactosa está asociada con 1 molécula de agua.

El agua se incorpora a la red cristalina y forma una parte integral de ésta.

De la forma más preferible, la lactosa contenida en los gránulos es α-lactosa monohidrato.

[0050] En una forma de realización preferida, 70-100 % en peso de la lactosa en el granulado consiste en α-lactosa monohidrato, más preferiblemente 75-100 % en peso, aún más preferiblemente 80-100 % en peso.

[0051] En una forma de realización preferida, 90- 100 % en peso de la lactosa contenida en el granulado consiste en lactosa cristalina, más preferiblemente 95-100 % en peso, aún más preferiblemente 98-100 % en peso.

[0052] En una forma de realización preferida, la lactosa en el granulado es una lactosa secada por atomización.

Preferiblemente, la lactosa usada para producir el granulado es obtenible mediante secado por pulverización de una suspensión de cristales de α-lactosa monohidrato molidos a grano fino en una solución de lactosa.

Como saben aquellos que tengan un conocimiento medio, la lactosa producida mediante secado por pulverización es distinguible morfológicamente de otros materiales de lactosa en que las partículas son esféricas o sustancialmente esféricas, lo que ha demostrado ser ventajoso en la producción del granulado.

[0053] El granulado que contiene CBD contiene preferiblemente 0,2-1,5 % en peso, más preferiblemente 0,4-1,2 % en peso de antioxidante.

Los inventores han descubierto que la inclusión de antioxidante mejora significativamente la estabilidad del CBD en el comprimido.

[0054] En una forma de realización preferida de la invención, la proporción de antioxidante a CBD (p/p) está en el rango de 1:40-1:3, más preferiblemente de 1:20-1:5, y de la forma más preferible de 1:15-1:7.5.

[0055] Ejemplos no limitativos de antioxidantes que se pueden emplear en el granulado incluyen α -tocoferol (vitamina E), ácido ascórbico (vitamina C), ésteres de ácido ascórbico, vitamina A, flavanoides, polifenoles, hidroxianisol butilado, carotenos, ubiquinol (coenzima Q10), y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización preferida, el antioxidante es seleccionado de ácido ascórbico, ésteres de ácido ascórbico y combinaciones de los mismos.

Ejemplos de ésteres de ácido ascórbico que se pueden emplear incluyen ésteres liposolubles de ácido ascórbico con ácidos grasos de cadena larga (por ejemplo, palmitato ascorbilo o estearato ascorbilo).

De la forma más preferible, el antioxidante empleado es ácido ascórbico.

[0056] Como se ha explicado antes aquí, THC se conoce por ser un componente psicotomimético.

Esto significa que el THC puede producir efectos que se parecen o son idénticos a síntomas psicóticos tales como alucinaciones o delirios paranoides.

La presencia de THC en los comprimidos según la invención puede, por lo tanto, contrarrestar las propiedades antipsicóticas deseadas del CBD y su concentración en los comprimidos según la invención, por lo tanto, preferiblemente se mantiene baja.

Por lo tanto, en una forma de realización preferida, el comprimido contiene 0-5 % de THC por peso de CBD.

En una forma de realización aún más preferida, el comprimido contiene 0-2 % de THC por peso de CBD.

En una forma de realización más preferida, el comprimido contiene menos de 0,5% de THC en peso de CBD.

[0057] Los monoésteres de ácidos grasos de sacarosa son compuestos anfifílicos, es decir, comprenden una parte hidrofílica y una lipofílica.

El equilibrio entre su hidrofílicidad y lipofílicidad se puede expresar en el valor denominado HLB.

Según una forma de realización particularmente preferida, el monoéster de ácidos grasos de sacarosa tiene un valor de HLB de 8-18, más preferiblemente de 11-17 y de la forma más preferible de 13-16.

[0058] En una forma de realización preferida, el residuo de ácido graso del monoéster de ácidos grasos de sacarosa es seleccionado de los ácidos grasos C_8 - C_{18} .

En una forma de realización aún más preferida, el residuo de ácido graso del monoéster de ácidos grasos de sacarosa es un ácido graso saturado C_{10} - C_{18} .

En una forma de realización aún más preferida, el residuo de ácido graso del monoéster de ácidos grasos de sacarosa es seleccionado de ácido láurico, palmítico o esteárico.

En una forma de realización más preferida, el monoéster de ácidos grasos de sacarosa es monolaurato de sacarosa.

[0059] En una forma de realización preferida de la invención, el granulado contiene 5-15 % en peso de CBD, 10-25 % en peso de monoéster de ácidos grasos de sacarosa, 60-78 % en peso de lactosa y 0-8 % en peso de otros excipientes para granulados.

[0060] La proporción de CBD a monoéster de ácidos grasos de sacarosa en el granulado está en el rango de 1:4-1:1, más preferiblemente 1:3-1:1,5.

[0061] En una forma de realización preferida de la invención, la lactosa que se combina con el granulado y otros excipientes opcionales del comprimido para formar el comprimido es lactosa anhidra (β -lactosa) o α -lactosa monohidrato, de la forma más preferible es α -lactosa monohidrato.

En una forma de realización preferida, 70-100 % en peso de la lactosa del granulado consiste en α -lactosa monohidrato, más preferiblemente 75-100 % en peso, aún más preferiblemente 80-100 % en peso.

En una forma de realización preferida, 90-100 % en peso de la lactosa consiste en lactosa cristalina, más preferiblemente 95-100 % en peso, aún más preferiblemente 98-100 % en peso.

En una forma de realización preferida, la lactosa del granulado es una lactosa secada por atomización.

Preferiblemente, la lactosa usada para producir el granulado es obtenible mediante secado por pulverización de una suspensión de cristales de α -lactosa monohidrato molida a grano fino en una solución de lactosa.

[0062] Los monoésteres de ácidos grasos de sacarosa disponibles comercialmente normalmente contienen cantidades pequeñas de diésteres de ácidos grasos de sacarosa.

El presente granulado preferiblemente comprende menos del 50 % en peso de diéster de ácidos grasos de sacarosa en peso del monoéster de ácidos grasos de sacarosa, más preferiblemente menos del 10 % en peso de diésteres de sacarosa en peso del monoéster de ácidos grasos de sacarosa de ácidos grasos de sacarosa.

[0063] El comprimido según la invención puede incluir opcionalmente, además del granulado y la lactosa, hasta 30 % en peso de otros excipientes del comprimido.

Estos otros excipientes del comprimido se eligen de manera ventajosa del grupo consistente en agentes colorantes, aromatizantes o agentes enmascarantes del sabor, agentes mucoadhesivos, diluyentes, ligantes, lubricantes, desintegrantes adicionales además de la lactosa, estabilizadores, tensioactivos, deslizantes, plastificantes, conservantes y edulcorantes.

Estos excipientes del comprimido pueden estar distribuidos por todo el comprimido o pueden estar contenidos en, por ejemplo, un recubrimiento externo, tal como un revestimiento entérico.

5 [0064] Los agentes mucoadhesivos adecuados que se pueden añadir a los comprimidos se eligen del grupo consistente en carbómeros, derivados de la celulosa, lectina vegetal, dextrina, hipromelosa, quitosano, óxido de polietileno, alginato y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización preferida, los comprimidos comprenden 0-3 % en peso de agentes mucoadhesivos.

10 [0065] Los desintegrantes adicionales se eligen ventajosamente del grupo consistente en crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa, polacrilina de potasio, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización preferida, los comprimidos comprenden hasta 20 % en peso de desintegrantes adicionales.

15 [0066] Los comprimidos de la presente invención pueden comprender adecuadamente una o más capas de recubrimiento.

Estas capas juntas no representan más de 20 % en peso del comprimido.

20 [0067] Para permitir la fácil extracción de los comprimidos de los moldes, los comprimidos contienen típicamente 0,1-10 % en peso de un agente lubricante o antiadherente.

Preferiblemente, el agente lubricante o antiadherente se selecciona 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, los comprimidos comprenden 0,5-2 % en peso de lubricante.

25 [0068] Según una forma de realización preferida, los comprimidos de la presente invención comprenden una combinación de sílice y lubricante.

30 [0069] Ventajosamente, los comprimidos muestran un nivel determinado de porosidad para permitir el fácil acceso del agua.

Típicamente, los comprimidos de la presente invención muestran una porosidad de 1-50%, preferiblemente de 2-15%, dicha porosidad siendo definida como el volumen de espacio vacío en los comprimidos dividido entre el volumen total de los comprimidos, multiplicado por 100.

35 Las técnicas de análisis para determinar la porosidad de formas de dosificación farmacéuticas sólidas son conocidas por los expertos en la técnica.

[0070] Otro aspecto de la invención se refiere a un método de fabricación de un comprimido según se ha descrito anteriormente, dicho método que incluye las etapas de:

- 40 • proporcionar un polvo de lactosa con un diámetro medio ponderado masivo de 32-250 μm , preferiblemente de 45-250 μm ;
- combinar el polvo de lactosa con un fluido de granulación para producir un granulado, dicho fluido de granulación que comprende una solución de CBD, monoéster de ácidos grasos de sacarosa y, opcionalmente, otros excipientes para granulados en un disolvente orgánico;
- 45 • eliminar el disolvente orgánico por evaporación para obtener el granulado;
- mezclar el granulado con lactosa y opcionalmente otros excipientes del comprimido para producir una mezcla de comprimido; y
- comprimir la mezcla de comprimido en un comprimido.

50 [0071] Conforme a una forma de realización preferida del presente método, el fluido de granulación se combina con el polvo de lactosa añadiendo gradualmente el fluido de granulación al polvo de lactosa, mientras se agita el polvo de lactosa.

El fluido de granulación puede ser añadido adecuadamente sobre un lecho de polvo que es agitado bajo la influencia de un propulsor (por ejemplo, en un granulador de alto corte, tornillos (por ejemplo en un granulador de doble eje de padas) o aire (por ejemplo en un granulador de lecho fluidizado).

55 Más preferiblemente, el granulado se produce en un granulador de alto corte.

[0072] Como saben los expertos en la técnica, la velocidad de adición del fluido de granulación al polvo, la proporción del fluido de granulación al polvo y el grado de agitación de la masa en húmedo afectan a la distribución del tamaño de las partículas finales de los gránulos.

60 Está dentro del conocimiento del experto en el campo de la formulación farmacológico-farmacéutica obtener la distribución del tamaño de partícula deseada.

[0073] Preferiblemente, la cantidad de fluido de granulación empleado en la preparación del granulado está en el rango de 5-100 % en peso del polvo de lactosa con el cual se combina.

65 Aún más preferiblemente, el fluido de granulación se emplea en una cantidad de 10-50%, de la forma más preferible

de 20-25 % en peso de dicho polvo de lactosa.

[0074] El fluido de granulación típicamente se combina con el polvo de lactosa a una velocidad de al menos 3 ml por kg de polvo de lactosa por minuto.

5 Aún más preferiblemente, la velocidad de adición está en el rango de 4-250 ml/kg/min, de la forma más preferible en el rango de 5-150 ml/kg/min.

[0075] En una forma de realización preferida, la temperatura del fluido de granulación está entre 15°C y 50°C cuando se combina con el polvo de lactosa.

10 [0076] El disolvente orgánico contenido en el fluido de granulación es preferiblemente alcohol C₁-C₃, más preferiblemente un alcohol C₁-C₃ elegido del grupo consistente en metanol, etanol, n-propanol, alcohol isopropílico y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización particularmente preferida, el alcohol C₁-C₃ es etanol.

15 [0077] La evaporación del disolvente orgánico se puede realizar por cualquier medio conocido en la técnica. En una forma de realización preferida, se aplica secado al vacío para eliminar el disolvente orgánico.

En una forma de realización más preferida, el secado 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.

20 [0078] En otra forma de realización preferida, el fluido de granulación se prepara combinando el CBD, monoéster de ácidos grasos de azúcar y opcionalmente otros excipientes para granulados, en las cantidades (relativas) nombradas anteriormente, en un disolvente orgánico a un nivel total combinado en el rango de 0,3-1,9 g por ml de disolvente, más preferiblemente en el rango de 0,5-1,5 g por ml de disolvente, de la forma más preferible en el rango de 0,7-1,4 g por ml de disolvente.

[0079] En una forma de realización preferida de la invención, el fluido de granulación comprende una dispersión o solución en el disolvente orgánico de:

- 0,1-0,5 G/ml de CBD;
- 0,2-1 G/ml de monoéster de ácidos grasos de azúcar; y
- 0-0,4 G/ml de otros excipientes para granulados;

preferiblemente a un nivel total combinado en el rango de 0,3-1,9 g por ml de disolvente, más preferiblemente en el rango de 0,5-1,5 g por ml de disolvente, de la forma más preferible en el rango de 0,7-1,4 g por ml de disolvente.

35 [0080] En una forma de realización preferida de la invención, la proporción de CBD a monoéster de ácidos grasos de sacarosa (p/p) en el fluido de granulación está en el rango de 1:4-1:1, más preferiblemente 1:3-1:1,5.

[0081] Los comprimidos de la presente invención son convenientemente producidos en una máquina de fabricación de comprimidos.

40 Los métodos de fabricación de comprimidos por compresión de polvo son generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

[0082] Otro aspecto de la invención se refiere a comprimidos que comprenden CBD tal y como se define aquí para usar en el tratamiento de trastornos psicóticos o trastornos de ansiedad, dicho tratamiento que comprende la administración peroral de uno o más de los comprimidos en una cantidad que es equivalente a 10-200 mg de CBD.

[0083] Los comprimidos que contienen CBD según la invención son especialmente adecuados para usar en el tratamiento de un trastorno psicótico seleccionado de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico breve, trastorno delirante, trastorno psicótico compartido, parafrenia.

50 Según una forma de realización particularmente preferida, los comprimidos se usan en el tratamiento de un trastorno psicótico seleccionado de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, parafrenia.

[0084] Según otra forma de realización preferida, los comprimidos según la presente invención se usan en el tratamiento de un trastorno de ansiedad seleccionado de trastorno fóbico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, agorafobia.

55 Según una forma de realización particularmente preferida, los comprimidos se usan en el tratamiento de un trastorno de ansiedad seleccionado de trastorno fóbico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático.

60 [0085] En una forma de realización preferida, dicho tratamiento comprende la administración peroral de uno o más de los comprimidos en una cantidad que es equivalente a 5-1000 mg de CBD, aún más preferiblemente en una cantidad que es equivalente a 10-750 mg y de la forma más preferible en una cantidad que es equivalente a 15-500 mg de CBD.

65 [0086] Según otra forma de realización preferida, el tratamiento comprende la administración peroral de los comprimidos en una cantidad diaria que es equivalente a 5-1000 mg de CBD, aún más preferiblemente en una

cantidad diaria que es equivalente a 15-500 mg de CBD.

[0087] En otra forma de realización preferida, dicho tratamiento comprende la administración peroral de 1 a 10 comprimidos al día, más preferiblemente 1 a 5, aún más preferiblemente 1 a 3 comprimidos al día.

Los comprimidos son convenientemente administrados en intervalos de tiempo regulares el rango de 4-24 horas, como por ejemplo un comprimido cada 4 horas, cada 6 horas, cada 8 horas, o una vez al día.

[0088] El tratamiento de los trastornos psicóticos o trastornos de ansiedad en el contexto de la presente invención implica tratamientos tanto terapéuticos como profilácticos.

[0089] Los comprimidos de la presente invención son empleados ventajosamente en tratamientos de mamíferos, preferiblemente seres humanos.

[0090] Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar adicionalmente la invención y alguna de sus formas de realización preferidas sin pretender limitar su alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1

[0091] Un granulado que contiene CBD se preparó mediante un método de granulación húmeda. La composición del granulado de CBD se describe en la tabla 1.

Tabla 1: composición del granulado de CBD

Componente	% en peso
CBD	8,0
Monolaurato de sacarosa	16,0
Ácido ascórbico	0,8
Lactosa ¹	75,2

¹ α -lactosa monohidrato secada por atomización, grado de compresión directa, diámetro medio ponderado masivo aprox. 150 μ m

[0092] Un fluido de granulación que contiene CBD, monolaurato de sacarosa (SML) y ácido ascórbico (AA) a una concentración combinada de 1,2 g/ml fue preparado de la siguiente manera.

La cantidad requerida de CBD fue pesada en un vaso de precipitados.

En otro vaso de precipitados, el AA fue disuelto en 165 ml de etanol.

La solución fue calentada a 60 °C y agitada para ayudar a la disolución del AA. La disolución del AA fue completada en aproximadamente 15 minutos.

Cuando el AA había sido disuelto, esta solución se añadió al vaso de precipitados que contenía el CBD.

La cantidad requerida de SML también fue añadida al vaso de precipitados con el CBD.

La mezcla fue calentada a 45 °C y agitada para ayudar a la disolución.

Este fluido de granulación se agitó durante 10 a 15 minutos que hasta que todo el material se hubo disuelto.

[0093] El proceso de granulación húmeda se realizó de la siguiente manera.

La lactosa se pesó y transfirió al bol de mezclas de un granulador de alto corte.

El sistema se cerró y se activó el calentamiento para la envoltura de calentamiento del vaso de granulación (temperatura establecida de 40 °C).

Antes de añadir el fluido de granulación, se aplicó vacío y se bombeó nitrógeno en el vaso.

Posteriormente, se añadió el fluido de granulación por goteo utilizando una bomba peristáltica con un flujo de 9 ml/min mientras el propulsor y el cortador rotaban.

Cuando el fluido de granulación se hubo añadido completamente al vaso de granulación, comenzó el proceso de secado.

El secado al vacío se produjo bajo un flujo de nitrógeno (200 ml/min).

El proceso de secado se completó cuando la temperatura (50 °C) y el vacío permanecieron estables durante al menos 15 minutos y no salía ningún líquido del condensador.

[0094] Después de la finalización del proceso de secado, el vacío fue liberado, el flujo de nitrógeno fue cerrado y el granulado fue recogido y transferido a un tamiz.

El granulado se tamizó a través de tamices de 2,0 mm, 0,710 mm y 0,355 mm.

El granulado final se envasó en una bolsita de aluminio.

El granulado de CBD tenía un diámetro medio ponderado masivo de 355 μ m.

El componente aglutinante del granulado consistió en una dispersión sólida de CBD en SML.

Ejemplo 2

[0095] El granulado de CBD obtenido en el ejemplo 1 fue mezclado con excipientes y directamente comprimido en comprimidos para administración peroral.

Los componentes usados para la preparación del comprimido se proporcionan en la tabla 2.

5 Una especificación de los comprimidos se proporciona en la tabla 3.

Tabla 2: Composición usada para la preparación de un comprimido de 340 mg que comprende -20 mg de CBD

Componente	% en peso
Granulado	75
Lactosa ¹	23,8
Estearato de magnesio	1
Dióxido de silicio, anhidro	0,2
¹ α -lactosa monohidrato secada por atomización, grado de compresión directo, diámetro medio ponderado masivo aprox. 150 μ m	

10

Tabla 3: especificación de los comprimidos

Parámetro	Método	Especificación
Dureza	Ph. Eur. 2.9.8	≥ 20 N
Diámetro	-	10 mm
Contenido de THC	HPLC	$\leq 0,5\%$
Disolución	Ph. Eur. 2.9.3	$\geq 75\%$ (Q) en 45 minutos
Desintegración	Ph. Eur. 2.9.1	< 15 minutos
Etanol residual	Ph. Eur. 2.4.24	≤ 5000 ppm

Ejemplo 3

15 [0096] El índice de disolución del CBD de los comprimidos descritos en el ejemplo 2 fue evaluado según la Farmacopea Europea (Ph.Eur. 2.9.3) para comprimidos orales.

El índice de disolución del CBD puro (20 mg) se determinó usando el mismo método.

20 [0097] El medio de disolución consistió en una solución de 1 % en peso de SDS en agua.

El pH del medio ha sido ajustado a 7 con HCl diluido.

Durante los experimentos, la temperatura de los medios de disolución se mantuvo entre 36 y 41°C bajo agitación.

Después de dejar caer el comprimido en el medio de disolución, se tomaron muestras a varios intervalos de tiempo con una jeringa desechable.

25 Las muestras fueron filtradas inmediatamente sobre un filtro de jeringa en un frasco de HPLC y analizadas por HPLC.

Los resultados de las pruebas de disolución se resumen en la tabla 4

Tabla 4: %(p/p) de THC disuelto

Tiempo (en min.)	Comprimido	CBD puro
1	2,8	2,6
4	21,5	9,2
8	45,0	18,6
15	65,4	27,4
30	70,3	35,2
45	69,1	42,4
60	74,2	45,5

30

Ejemplo 4

[0098] Los comprimidos del ejemplo 2 fueron envasados en bolsitas de aluminio.

35 Estos comprimidos envasados fueron almacenados bajo condiciones de almacenamiento diferentes de 20°C $\pm$ 5°C y 40 °C durante 1 año.

Los comprimidos se encontraron estables bajo estas condiciones de almacenamiento, es decir, el contenido de CBD después del almacenamiento todavía era de más del 90% del contenido original.

Ejemplo 5

40

[0099] Este ejemplo describe la producción de un granulado de CBD en un Rotavapor. La composición del granulado

se describe en la tabla 5.

Tabla 5

Componente	% en peso
CBD	6,7
Monolaurato de sacarosa	13,3
Ácido ascórbico	0,7
Lactosa ¹	79,4
¹ α -lactosa monohidrato secada por atomización, grado de compresión directa, diámetro medio ponderado masivo aprox. 150 μ m	

[0100] El fluido de granulación se preparó disolviendo el ácido ascórbico (1,3 g) en 50 ml de etanol y calentándolo a 60°C.

Cuando el ácido ascórbico se disolvió, se añadieron las cantidades correspondientes de monolaurato de sacarosa (26,6 g) y CBD (13,3 g) y la solución se agitó hasta que todo el material se disolvió.

[0101] La lactosa (58,8 g) se introdujo en un matraz de secado de fondo redondo y parte del fluido de granulación se vertió cuidadosamente en la lactosa.

El material fue mezclado y secado a 40°C.

El resto del fluido de granulación fue añadido y la mezcla y secado fueron repetidos hasta la evaporación total del disolvente.

[0102] Posteriormente, se añadieron lactosa (100 g) y etanol (aprox. 60 g) adicionales y se continuó el secado a una temperatura de 60°C.

El granulado final fue tamizado a través de un tamiz de 0,355 mm.

Ejemplo 6

[0103] El granulado de CBD obtenido en el ejemplo 5 fue mezclado con excipientes y comprimido directamente en comprimidos que comprendían 10 mg de CBD para administración peroral.

Los comprimidos tenían un peso medio de 200 mg y estaban compuestos por 75 % en peso del granulado de CBD, 23,8 % en peso de α -lactosa monohidrato secada por atomización, 1% de estearato de magnesio y 0,2% de syloid. Los comprimidos fueron envasados en bolsitas de aluminio.

[0104] Estos comprimidos fueron sometidos a un estudio de estabilidad durante 1 año a -20°C, temperatura ambiente y 40°C, respectivamente.

Se descubrió que los comprimidos eran estables bajo todas estas condiciones de almacenamiento, es decir, el contenido de CBD había disminuido menos de un 10% durante el periodo de almacenamiento.

Ejemplo 7

[0105] Se produjo un granulado de CBD como se explica en el ejemplo 1 pero usando como excipiente una mezcla de 75 % en peso de lactosa y 25% de celulosa microcristalina.

Se produjeron comprimidos de la misma manera que se describe en el ejemplo 2 y se envasaron en bolsitas de aluminio.

[0106] Estos comprimidos fueron sometidos a un estudio de estabilidad manteniéndolos durante 6 meses a temperatura ambiente.

Los comprimidos descritos en el ejemplo 2 fueron sometidos a la misma prueba de estabilidad.

[0107] Después de 6, meses el contenido de CBD de ambos tipos de comprimidos había disminuido menos de un 10%.

Después de los 6 meses de almacenamiento, el nivel de impurezas encontradas en los comprimidos producidos con la mezcla de lactosa y celulosa microcristalina fue dos veces mayor que en los comprimidos del ejemplo 2.

Ejemplo 8

[0108] Los comprimidos orales que contenían 11 mg de CBD como se describe en el ejemplo 6 y una cápsula de gelatina que contenía 200 mg de (polvo) de CBD puro se usaron en un estudio farmacocinético.

Después de la ingestión de la cápsula o 18 de los comprimidos anteriormente mencionados por un voluntario saludable, dando como resultado una dosis de 200 mg de CBD en ambos casos, las concentraciones en plasma de CBD fueron analizadas utilizando LC/MS/MS.

[0109] El valor máximo de concentración en plasma (C_{max}), el tiempo para el valor máximo de concentración en plasma (t_{max}) y el área por debajo de la curva de $t = 0$ a infinito ($AUC_{(0,\infty)}$) fueron calculados. Los resultados se

resumen en la tabla 6.

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos:

	Cápsula	Comprimidos
$C_{\max}$ (ng ml ⁻¹)	2,0	112,7
$T_{\max}$ (min)	150	120
$AUC_{(0,\infty)}$ (ng ml ⁻¹ min)	1,2	121,2

REIVINDICACIONES

1. Comprimido con un peso de comprimido de 60-1200 mg, dicho comprimido estando compuesto por:
 - 50-95 % en peso de un granulado;
 - 5-50 % en peso de lactosa; y
 - 0-30 % en peso de otros excipientes de comprimido;
 donde el granulado contiene:
 - a. 2-15 % en peso de cannabidiol;
 - b. 2-30 % en peso de monoéster de ácidos grasos de sacarosa;
 - c. 30-96 % en peso de lactosa; y
 - d. 0-25 % en peso de otros excipientes para granulados;
 donde dicho granulado tiene un diámetro medio ponderado masivo de 50-1000 μm y está compuesto por gránulos que comprenden partículas de lactosa que son mantenidas juntas por una dispersión sólida que comprende cannabidiol, monoéster de ácidos grasos de sacarosa y opcionalmente otros excipientes; y
 donde cannabidiol y monoéster de ácidos grasos de sacarosa están presentes en el granulado en una proporción en peso de 1:4 a 1:1.
2. Comprimido según la reivindicación 1, donde dicho comprimido contiene 2-100 mg, preferiblemente 5-90 mg, más preferiblemente 10-80 mg de cannabidiol.
3. Comprimido según la reivindicación 1 o 2, donde la dispersión sólida comprende cannabidiol, antioxidante y monoéster de ácidos grasos de sacarosa y opcionalmente otros excipientes.
4. Comprimido según la reivindicación 3, donde el granulado está compuesto por gránulos, dichos gránulos que comprenden partículas de lactosa que son mantenidas juntas por una dispersión sólida, donde la dispersión sólida contiene una fase dispersa que comprende cannabidiol, dicha fase dispersa con un diámetro medio ponderado de volumen de entre 2 nm y 1 μm .
5. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la lactosa es lactosa anhidra o lactosa monohidrato.
6. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 3-5, donde los gránulos comprendidos en el granulado tienen un diámetro medio ponderado masivo de 90-500 μm .
7. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el comprimido contiene 0,2-1,5 % en peso de antioxidante.
8. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el residuo de ácido graso del monoéster de ácidos grasos de sacarosa es un ácido graso saturado $\text{C}_{10}\text{-C}_{18}$.
9. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el comprimido contiene 0-5 % de Δ^9 -tetrahidrocannabinol por peso de cannabidiol.
10. Método de la fabricación de un comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, dicho método que incluye las etapas de:
 - proporcionar un polvo de lactosa con un diámetro medio ponderado masivo de 32-250 μm ;
 - combinar el polvo de lactosa con un fluido de granulación para producir un granulado, dicho fluido de granulación que comprende una solución de cannabidiol, monoéster de ácidos grasos de sacarosa, antioxidante y opcionalmente otros excipientes para granulado en disolvente orgánico;
 - eliminar el disolvente orgánico por evaporación para producir un granulado;
 - mezclar el granulado con lactosa y opcionalmente otros excipientes del comprimido para producir una mezcla de comprimido; y
 - comprimir la mezcla de comprimido en un comprimido.
11. Método según la reivindicación 10, donde el fluido de granulación comprende una dispersión o solución en el disolvente orgánico de:
 - 0,1-0,5 g/ml de cannabidiol;
 - 0,2-1 g/ml de monoéster de ácidos grasos de azúcar; y
 - 0-0,4 g/ml de otros excipientes para granulado;
 a un nivel total combinado en el rango de 0,5-1,5 g por ml de disolvente
12. Método según la reivindicación 10 o 11, donde el disolvente orgánico es alcohol $\text{C}_1\text{-C}_3$.
13. Comprimido que comprende cannabidiol según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para usar en el tratamiento de trastornos psicóticos o trastornos de ansiedad, dicho tratamiento que comprende la administración peroral de uno

o más de los comprimidos en una cantidad que es equivalente a 5-1000 mg de cannabidiol.

14. Comprimido para usar en el tratamiento según la reivindicación 13, donde el trastorno psicótico se selecciona de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, parafrenia.

5 15. Comprimido para usar según la reivindicación 13 o 14, donde el trastorno de ansiedad se selecciona de trastorno fóbico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático.