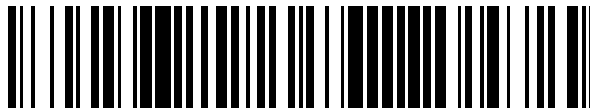


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 367**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.02.2017 PCT/IL2017/050163**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.08.2017 WO17137992**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2017 E 17711783 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3253375**

54 Título: **Formulaciones de cannabinoides sólidas orales, métodos para producir y utilizar las mismas**

30 Prioridad:

11.02.2016 US 201662294006 P

08.12.2016 US 201662431613 P

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

15.11.2019

73 Titular/es:

GELPELL AG (50.0%)

Kirchbergerstrasse 10

9534 Gähwil, CH y

SATIPHARM AG (50.0%)

72 Inventor/es:

SACKS, HAGIT y

EDVINSSON, TOMAS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 731 367 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

Formulaciones de cannabinoides sólidas orales, métodos para producir y utilizar las mismas

Campo tecnológico

- 5 La invención generalmente proporciona un gránulo con matriz de gelatina que comprende una cantidad predefinida de un principio activo que comprende al menos un cannabinoide sintético, semisintético o natural, un extracto de una planta de cannabis, una combinación de constituyentes de plantas de cannabis, o una combinación de los mismos, en donde el principio activo comprende al menos uno de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabiciclol (CBL), cannabivarina (CBV),
10 tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabicromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), monometileter del cannabigerol (CBGM), una forma ácida, y una combinación de las mismas, así como una forma farmacéutica sólida oral/por vía oral que comprende una pluralidad de tal gránulo con matriz de gelatina.

Antecedentes de la invención

- 15 El uso de cannabis y cannabinoides con fines médicos ha ido ganando interés en los últimos años. Existe una creciente evidencia de que el cannabis puede tener un impacto beneficioso en trastornos clínicos como el dolor (p. ej., dolor por cáncer, dolor relacionado con la fibromialgia, dolor neuropático), enfermedades inflamatorias (p. ej., enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), trastorno de estrés postraumático (TEPT), pérdida de apetito/anorexia, trastornos del sueño, síntomas de esclerosis múltiple (EM), epilepsia, autismo, esquizofrenia y otros trastornos. Los principales componentes activos de la planta de cannabis que modulan el sistema
20 endocannabinoide humano son delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD). De manera similar a los endocannabinoides, anandamida y 2-AG, el THC puede activar los receptores tanto CB1 como CB2 que ejercen una amplia variedad de efectos biológicos imitando estos endocannabinoides. A diferencia del THC, el CBD tiene una afinidad relativamente baja por los receptores CB1 y CB2. Sin embargo, varios grupos han demostrado recientemente que el CBD antagoniza los agonistas de cannabinoides, lo que indica que el CBD puede interactuar con los receptores
25 CB1 y CB2 de los cannabinoides.

- El THC es una sustancia psicoactiva que explica el efecto terapéutico, así como algunos eventos adversos. Los efectos del THC incluyen, propiedades antieméticas, efectos analgésicos leves a moderados, relajación, alteración de los sentidos visual, auditivo y olfativo, y fatiga. El CBD, uno de los principales componentes no psicotrópicos del cannabis, tiene múltiples acciones farmacológicas, que incluyen acciones anticonvulsivantes, ansiolíticas, antipsicóticas, antieméticas, sedantes, antiinflamatorias, antiepilépticas, antioxidantes y neuroprotectoras. Además, se piensa que alivia los efectos psicotrópicos adversos del THC. El mecanismo de acción múltiple de la CBD apoya sus posibles efectos terapéuticos en muchas enfermedades, p. ej. EM, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, isquemia cerebral, diabetes, artritis reumatoide, náuseas y cáncer.

- 35 La justificación para utilizar una combinación de los dos cannabinoides se origina de los informes en la literatura científica de que el CBD no solo puede potenciar los efectos terapéuticos del THC, sino también disminuir los efectos indeseables del THC, tal como ansiedad, pánico, sedación, disfonía y taquicardia. Además, se dio a conocer que la administración conjunta de THC y CBD es segura sin efectos de tolerancia, abuso o abstinencia. Por lo tanto, una forma farmacéutica que combine los dos cannabinoides activos y que permita una liberación eficiente es lo más deseable.

- 40 Solo hay unos pocos productos farmacéuticos a base de cannabis, que están aprobados para su comercialización como medicamentos o se encuentran en sus últimas etapas de desarrollo, que se fabrican según los requisitos más estrictos de buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos. El primer medicamento a base de cannabis fue Marinol®, un THC sintético (dronabinol), formulado en aceite de sésamo en cápsulas de gelatina blanda oral. Está indicado para el tratamiento de la caquexia en pacientes con SIDA, y náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia para el cáncer en pacientes que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales. Entre sus inconvenientes se encuentran la biodisponibilidad deficiente, la alta variabilidad inter e intra-sujeto y otros efectos secundarios relacionados con el THC. Por lo tanto, su cumplimiento y uso son relativamente limitados. Otro fármaco a base de cannabinoides comercializado actualmente es Sativex®, inicialmente indicado para el tratamiento sintomático en la EM. Es un spray bucal formulado en etanol, propilenglicol y aceite de menta. Se administra en la superficie oromucosal y, por lo tanto, pretende evitar el metabolismo de "primer paso" de los cannabinoides asociados con la absorción intestinal. Sin embargo, una serie de eventos adversos experimentados con Sativex limitan su uso. La formulación de Sativex contiene excipientes que, después del uso continuo, a menudo conducen a lesiones, ulceraciones de la boca, dolor y molestias en la mucosa oral. En tales casos, el tratamiento se debe interrumpir hasta que se produzca la curación completa de la mucosa oral. Además, los datos farmacocinéticos de Sativex mostraron
50 una gran variabilidad intra e inter-sujeto después de una dosis única y repetida. En términos de la práctica clínica, los perfiles farmacocinéticos altamente variables y erráticos de este producto conducen a un aumento del uso diario casi 3 veces, y el cumplimiento de los pacientes a tal dosis diaria frecuente suele ser deficiente.

Aún no se dispone de una forma farmacéutica oral óptima de cannabinoides debido al efecto metabólico sustancial de "primer paso" que limita la biodisponibilidad oral de los cannabinoides al 6% [1]. Actualmente, el cannabis medicinal

se administra principalmente a través del hábito de fumar o, alternativamente, se consume por vía oral en forma de aceite, galletas, chocolates, etc. La mayoría de estos productos no están estandarizados, es decir, la composición y las dosis de cannabinoides no están controladas, y muestran desventajas importantes de biodisponibilidad deficiente que resulta en la administración de dosis de cannabinoides muy altas y mayores efectos secundarios, alta frecuencia de dosificación, alta variabilidad, bajo cumplimiento del paciente y semi-vida corta del producto debido a la inestabilidad de la formulación.

Ciertas formulaciones basadas en gelatina que comprenden principios activos distintos de los cannabinoides se han descrito en las patentes de EE.UU. n° 5,387,415 [2], 5,902,606 [3] y 6,068,854 [4].

El documento WO 2013/169101 [5] describe gránulos para administración oral a base de lactosa que comprende THC o CBD.

Bibliografía

[1] Karschner EL, Darwin WD, Goodwin RS, Wright S, Huestis MA. Plasma Cannabinoid Pharmacokinetics Following Controlled Oral A9-Tetrahydrocannabinol and Oromucosal Cannabis Extract Administration. Clin Chem 2011 Jan; 57(1): 66-75.

[2] Patente de EE.UU. n° 5,387,415.

[3] Patente de EE.UU. n° 5,902,606.

[4] Patente de EE.UU. n° 6,068,854.

[5] Documento WO 2013/169101

Descripción general

La necesidad de un suministro oral efectivo de cannabis y cannabinoides, especialmente THC y CBD, es esencial para el desarrollo de una estrategia terapéutica para maximizar los efectos terapéuticos, aumentar el cumplimiento del paciente y obtener niveles de fármacos en plasma estables y predecibles y, como consecuencia, efectos farmacodinámicos y terapéuticos reproducibles.

La presente invención proporciona así una familia de productos y métodos de fabricación que involucran una tecnología única que está asociada con la preparación y el uso de gránulos con matriz de gelatina adaptados para obtener cannabinoides y medicamentos basados en cannabis de alta carga, alto cumplimiento, fácil de usar. Debido a sus características ventajosas particulares, la tecnología actual permite lograr la incorporación de altas cantidades de principio o principios activos, la capacidad de incorporar uno o varios principios activos en un solo gránulo o en diferentes gránulos que se mezclan o formulan en forma de cápsulas, permitiendo una plataforma multidosis. Los gránulos o cápsulas utilizadas para el envasado pueden ser gastrorresistentes mediante la adición de un recubrimiento entérico.

Además, la tecnología permite obtener una alta biodisponibilidad que contribuye a mejorar la eficacia y la frecuencia de la dosificación, sin efectos secundarios del sistema de liberación. Además, el método demuestra la proporcionalidad de la dosis, como se observa en los niveles en sangre del principio activo, en un intervalo de al menos diez veces, lo que permite al médico personalizar la dosis para cada paciente al elegir los números de cápsulas requeridas por día.

Más específicamente, el alcance de la tecnología es que permite la titulación de dosis y la medicina personalizada. Se pueden producir varias dosis y combinaciones de cannabinoides, ya que cada perla resiste por sí misma, y la dosis final se determina envasando una cantidad adecuada de perlas y/o mezclando una cantidad adecuada de perlas de cada tipo (p. ej., las perlas de CBD y THC se mezclan para lograr una combinación y dosis específicas). La preparación se puede realizar a medida almacenando varios tipos de perlas y mezclando la cantidad requerida de cada tipo cuando se desee. Alternativamente, las perlas se pueden preparar con más de un cannabinoide en la misma perla. Este enfoque personalizado se puede ampliar aún más para incorporar nutrientes adicionales y agentes terapéuticos. Este enfoque es especialmente útil para las indicaciones médicas que utilizan cannabinoides o medicamentos a base de cannabis como terapia complementaria. Además, este enfoque permite combinar fármacos solubles en agua y lipófilos en una sola cápsula, y además junto con medicamentos obtenidos a partir del cannabis.

Los gránulos con matriz de gelatina obtenidos (también denominados liposomas o perlas) que comprenden cannabinoides o constituyentes basados en cannabis constituyen una forma farmacéutica oral ventajosa y avanzada para estos y potencialmente para otros principios activos lipófilos. Los principios activos se distribuyen de manera homogénea en la matriz sólida y se mezclan completamente en la misma, por lo que están esencialmente protegidos en una matriz de gelatina tridimensional, que no necesita una cubierta o un material de relleno adicional. Una pluralidad de estos gránulos con matriz compacta se pueden envasar, por ejemplo, en cápsulas duras de dos piezas, que incluyen un recubrimiento externo gastrorresistente, si se desea. El método de fabricación único de los gránulos de gelatina permite la formación de perlas homogéneas sin costura que cumplen con los estrictos requisitos de las formas farmacéuticas. Cabe señalar que este método de fabricación único, como se detalla más adelante, no implica ninguna

etapa de compresión o centrifugación.

Además, los gránulos de gelatina de la invención pueden ser diversos y seleccionados entre una gran variedad de cápsulas disponibles. Por ejemplo, se pueden utilizar gránulos de gelatina sin olor, sin organismos modificados genéticamente (OGM), sin conservantes, no irradiados, sin alérgenos, sin gluten y/o sin lactosa. La matriz de gelatina puede ser 100% natural y estar hecha de un polímero de gelatina digerible (pescado o bovino) que sea fácilmente soluble en la temperatura corporal (en menos de 30 minutos). En el ambiente acuoso del tracto gastrointestinal (GI), este polímero de gelatina soluble promueve la dispersión de los cannabinoides lipófilos y, por lo tanto, aumenta la biodisponibilidad de los principios activos. En términos de número y tamaño, una pluralidad de gránulos con matriz de gelatina se distribuye sobre todo el sistema GI, lo que permite lograr un tiempo de tránsito GI relativamente constante, lo que los hace esencialmente distintos de las formas farmacéuticas de dosis unitarias, como comprimidos o cápsulas blandas de gelatina. Esta característica particular ayuda a evitar la irritación puntual de la mucosa gástrica y los hace más tolerables. Una proporción maximizada de superficie a volumen es otro factor que contribuye a mejorar la biodisponibilidad, lo que garantiza una liberación uniforme de los principios activos.

Los cannabinoides son moléculas lipófilas y altamente hidrófobas. Además, la luz ambiental y la temperatura aumentan la degradación de delta-9-THC y CBD y, posteriormente, aumentan el grado de formación de CBN (cannabinol). Esto impone importantes limitaciones para lograr formulaciones farmacéuticas exitosas de cannabinoides, tanto en forma líquida como sólida, en términos de solubilidad, estabilidad y liberación uniforme de principios activos farmacéuticos.

A pesar de las ventajas conocidas de las composiciones farmacéuticas líquidas (p. ej., fáciles de tragar, de liberación uniforme y de inicio rápido), la preparación de tales composiciones no siempre es posible para ciertos principios activos farmacéuticos deseados. Los principios activos poco solubles, como los cannabinoides, pueden requerir volúmenes relativamente grandes de disolventes, mientras que la elección de los disolventes está limitada por seguridad, compatibilidad, estabilidad y preocupaciones económicas. Además, el uso de grandes volúmenes de disolventes para solubilizar principios activos farmacéuticos no es deseable, porque tales disoluciones serían tan diluidas que requerirían grandes dosis poco prácticas para liberar una cantidad terapéuticamente efectiva de principio activo.

En la preparación de formulaciones sólidas o comprimidas, que pretenden superar estas desventajas, la disolución de los principios activos farmacéuticos es un problema crítico. Un enfoque para superar el problema de solubilidad ha sido incorporar agua, codisolventes miscibles en agua y surfactantes, y mezclas de polietilenglicol y alcoholes, y más adiciones de polivinilpirrolidona y resina de ácido acrílico, a pH controlado, con un principio activo farmacéutico ionizado o parcialmente ionizado. Sin embargo, en muchos casos, la incorporación de codisolventes o surfactantes miscibles con agua o agua en una composición farmacéutica no es posible o deseable. Por ejemplo, los codisolventes miscibles con agua, tal como el etanol, tienen la desventaja de ser relativamente volátiles, lo que resulta en cambios de concentración en los principios activos a lo largo del tiempo. Además, estos codisolventes pueden ser incompatibles con los principios activos farmacéuticos deseados. Una desventaja particular es que el agua y los codisolventes volátiles miscibles con agua son incompatibles con formulaciones tales como cápsulas de gelatina blanda. Aunque puede ser posible preparar cápsulas de gelatina blanda que contienen estos disolventes, con el tiempo las cápsulas se ablandan y deforman gradualmente, y desarrollan fugas a medida que estos disolventes disuelven la cubierta de gelatina blanda. Por lo tanto, sería altamente deseable desarrollar un método de preparación que no requiera el uso de agua o codisolventes miscibles con el agua.

Más específicamente, el THC y el CBD, debido a su sensibilidad a la oxidación, hidrólisis, degradación térmica y fotolítica, hacen que el diseño de formulaciones de cannabinoides sea particularmente difícil. El THC y el CBD generalmente requieren solubilización con un surfactante o adherencia a una sustancia miscible en agua (p. ej., albúmina, Tween 80, Emulphor). Sativex, por ejemplo, una preparación comercial de un extracto de cannabis que contiene THC y CBD en una proporción de 1:1, contiene además disolventes orgánicos tal como el propilenglicol y el etanol que se han asociado con sus efectos secundarios significativos. Epidiolex, una formulación líquida de CBD más reciente aún en ensayos clínicos, contiene aceite y etanol para lograr una solubilidad suficiente.

Además, incluso cuando se disuelven en estos vehículos, el THC y el CBD tienen una solubilidad limitada y se precipitarán si no se tiene cuidado. Tienen tendencia a adherirse a superficies sólidas en lugar de permanecer en solución bajo ciertas condiciones. Siempre existe la preocupación de que diferentes vehículos pueden influir en los efectos farmacológicos de THC y CBD. En el caso de los extractos de cannabinoides, existe un problema importante de mal sabor cuando se administran como medicamentos orales, sublinguales y bucales. Esto es especialmente cierto para las formulaciones de cannabinoides líquidos, tal como Sativex, que conduce a una reducción del cumplimiento en pacientes tratados con estos medicamentos. La solubilidad es también un parámetro importante que afecta la permeación del fármaco a través de las membranas biológicas.

Los presentes autores han encontrado sorprendentemente un método sencillo y reproducible para preparar una nueva formulación sólida homogénea de los cannabinoides altamente hidrófobos (p. ej., CBD) en un tamaño y forma admisibles, con una carga relativamente alta de principios activos y bajo contenido de agua, y además exentos de codisolventes miscibles con agua tales como alcohol, exentos de surfactantes y exentos de rellenos. Las nuevas composiciones de la invención, que comprenden principios activos y no activos, se confieren con propiedades sorprendentes y ventajosas, es decir, estabilidad mejorada, recuperación de un principio activo, uniformidad y semi-

vida, y además con índices farmacocinéticos y farmacodinámicos mejorados en ensayos clínicos y en estudios de control de calidad.

5 Lograr un suministro oral efectivo de cannabinoides es esencial en la estrategia para maximizar sus efectos terapéuticos, aumentar el cumplimiento del paciente y obtener niveles de fármacos en plasma estables y predecibles y, como consecuencia, efectos farmacodinámicos reproducibles. Sin embargo, las formulaciones orales efectivas de cannabinoides han demostrado ser particularmente difíciles, debido a su limitada solubilidad en plasma, capacidad limitada para atravesar membranas biológicas, efecto de P-glicoproteína 1 (P-gp) y metabolismo de primer paso. Las formulaciones de cannabinoides que superan estas limitaciones en el sentido de hacer que los agentes activos estén disponibles en la circulación sanguínea, deben tener la capacidad de disolver o dispersar los agentes activos hasta el nivel en que puedan cruzar las membranas biológicas y proteger a los agentes de ser metabolizados o expulsados a través del flujo desde los enterocitos de vuelta al lumen GI mediante bombas de flujo tales como P-gp. Los presentes autores han desarrollado un método para hacer una formulación mejorada de cannabinoides, con un valor añadido comprobado en términos de estabilidad mejorada y biodisponibilidad, este último valor demostró incluir la liberación controlada y la gastrorresistencia.

10 La validez de la tecnología actual en términos de solubilidad mejorada y biodisponibilidad oral de CBD en forma de gránulos con matriz de gelatina se ha demostrado en un estudio clínico de fase I en humanos frente a la formulación de referencia comercial (Sativex). Estos hallazgos son sorprendentes en vista de las limitaciones conocidas de la absorción intestinal de cannabinoides en términos de escasa solubilidad en agua, metabolismo intestinal y hepático de la primer paso por enzimas metabólicas de fase I (oxidativas), enzimas metabólicas de fase II intraenterocitos (glucuronidación), efecto de P-gp. Estos hallazgos implican además que las formulaciones de cannabinoides según la invención pueden tener una absorción menos variable en el tracto GI, y por lo tanto pueden conducir a una reducción de la dosis terapéuticamente activa.

20 Desde otro punto de vista, los gránulos con matriz, p. ej., la gelatina formada, de la invención proporcionan una forma farmacéutica ventajosa para usos terapéuticos. Las perlas son fáciles de dosificar para la variedad de indicaciones terapéuticas que utilizan cannabinoides y medicamentos a base de cannabis. Se pueden rellenar fácilmente en cápsulas, sobre monodosis tubular o sobre monodosis plano o se pueden consumir directamente con los alimentos. Las perlas son fáciles de manejar, fáciles de tragar (en cápsulas o sin ellas). Además, esta tecnología permite lograr formas farmacéuticas únicas que comprenden combinaciones de gránulos de diversas fuentes y diversas combinaciones de cannabinoides. En última instancia, esta tecnología se puede aplicar a otros principios activos lipofílicos.

Breve descripción de las figuras.

Las siguientes figuras demuestran ciertas características ventajosas de la presente invención. Se enfatiza que los detalles mostrados son a modo de ejemplo y con fines de discusión ilustrativa de la realización de la invención.

35 Fig. 1 demuestra la superioridad farmacocinética de los gránulos con matriz de gelatina de CBD de la invención (PTL101) comparado con una referencia comercial (Sativex), como se reveló en los niveles plasmáticos medios de CBD después de la administración oral a voluntarios sanos (N=14). Microránulos con matriz de gelatina de CBD/PTL101 (curva gris), referencia (curva negra), ambos contienen 10 mg de CBD.

40 Fig. 2 demuestra otra característica ventajosa de los gránulos con matriz de gelatina de CBD de la invención (PTL101) revelada en una mayor capacidad de carga del fármaco, cuando se comparan los niveles plasmáticos medios de CBD después de la administración oral a voluntarios sanos (N=14) en dos dosis, 10 mg de CBD (●) y 100 mg de CBD (▲).

45 Fig. 3 demuestra la biodisponibilidad aumentada de los gránulos con matriz de gelatina de CBD de la invención (PTL101) (gris) comparado con la referencia comercial (Sativex, negro), cuando se administra a voluntarios sanos (N=14). La biodisponibilidad relativa como se calculó a partir de las proporciones del área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) normalizada a la dosis.

50 Fig. 4 muestra un cromatograma representativo de la disolución de CBD de los gránulos con matriz de gelatina de la invención (PTL101) que contienen 100 mg de CBD en el punto temporal de 180 min, en donde los gránulos se incubaron en fluido gástrico simulado (pH 1.2) durante 60 minutos y después en fluido intestinal simulado (SDS al 0.1%, pH 6.8) durante 120 minutos adicionales. El diagrama muestra un pico principal de CBD y un pico despreciable (<0.1% THC) detectado a 220 nm.

Descripción detallada de las realizaciones

55 Al describir realizaciones específicas de la invención, no significa que esta invención esté limitada a métodos particulares, y a las condiciones experimentales descritas, ya que tales métodos y condiciones pueden variar. La terminología utilizada en la presente memoria tiene el propósito de describir solo realizaciones particulares, y no pretende ser limitante.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque

cualquier método y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria se pueden utilizar en la práctica o el ensayo de la presente invención, ahora se describen los métodos y materiales preferidos.

5 Por lo tanto, en uno de sus aspectos principales, la invención proporciona un gránulo con matriz de gelatina, que comprende una cantidad predefinida de un principio activo que comprende al menos un cannabinoide sintético, semisintético o natural, un extracto de una planta de cannabis, una combinación de componentes de la planta de cannabis, o una combinación de los mismos, en donde el principio activo comprende al menos uno de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabiciolol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV),
10 cannabicromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), monometileter del cannabigerol (CBGM), una forma ácida y una combinación de las mismas. En otras palabras, la invención proporciona una formulación sólida particular de ciertos cannabinoides a partir de fuentes sintéticas, semisintéticas o naturales en forma de gránulos con matriz de gelatina compacta (también perlas), en particular sin cubierta y sin material de relleno adicional (o un mínimo).

15 Un gránulo con matriz de gelatina de la invención se puede interpretar como una composición de material sólido que comprende una matriz de gelatina en la que el principio activo (un cannabinoide sintético, semisintético o natural, un extracto de una planta de cannabis, una combinación de constituyentes de plantas de cannabis, o una combinación de los mismos) es transportado, contenido o comprendido en una cantidad predefinida. Un gránulo con matriz de gelatina de la invención se puede interpretar además como un material continuo en el que el principio activo se dispersa homogéneamente.

20 En ciertas realizaciones, la composición del gránulo con matriz de gelatina de la invención se puede describir como que comprende una gelatina (p. ej., pescado o bovino), donde la matriz es de gelatina, un aceite (p. ej., aceite de linaza, aceite de cáñamo, aceite de sésamo, aceite de oliva), aceite de ricino, aceite de semilla de chía (Salvia hispanica L.), aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de coco, triglicéridos, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de canola, etc.), un agente colorante (opcional), agua y una cantidad predefinida de un cannabinoide (solo o en
25 combinación, y/o un extracto de planta de cannabis, componentes de plantas de cannabis y/o una combinación de los mismos). Un gránulo con matriz de gelatina se puede recubrir con un recubrimiento gastrorresistente, utilizando materiales basados en GRAS. Una pluralidad de estos gránulos con matriz de gelatina se pueden envasar, p. ej., en una cápsula dura de dos piezas sin costuras, que incluye además un recubrimiento externo gastrorresistente, si se desea, proporcionando así una forma farmacéutica de cannabinoide sólida. En la actualidad se describen ejemplos
30 específicos de los gránulos con matriz de gelatina de la invención, particularmente aquellos que comprenden varias cantidades predefinidas de cannabinoides CBD y sus propiedades farmacocinéticas específicas.

En ciertas realizaciones, un gránulo de gelatina puede comprender una gelatina de origen bovino o de pescado, caracterizada en términos de cierta fuerza de gelificación Bloom (definida como se conoce en la técnica).

35 En algunas realizaciones, la fuerza Bloom de la gelatina que es aplicable a la invención puede estar en el intervalo de 100 a 240 grados Bloom, y en otras realizaciones, en el intervalo de 140 a 200 grados Bloom.

En algunas realizaciones, un gránulo con matriz de gelatina de la invención se caracteriza por tener un tamaño de diámetro en el intervalo de al menos 1-2 mm. En algunas realizaciones, el tamaño del diámetro de un gránulo de matriz puede estar en los intervalos de al menos 0.5-1.0 mm, 1.0-1.5 mm, 1.5-2.0 mm, en ciertas realizaciones el diámetro puede estar en el intervalo de al menos aproximadamente 2.0- 2.5 mm, y 2.5-3.0 mm.

40 En realizaciones adicionales, un gránulo con matriz de gelatina de la invención se caracteriza por tener un peso en el intervalo de al menos 0.5-5 mg. En algunas realizaciones, el peso de un gránulo con matriz de gelatina puede estar en el intervalo de al menos 0.1-1 mg, 1-2 mg, 2-3 mg, 3-4 mg, 4-5 mg, 5-6 mg, 6-7 mg, 7-8 mg, 8-9 mg o 9-10 mg. En algunas realizaciones, el peso puede estar en el intervalo de 0.5-5 mg, 1- 4.5 mg, 1.5-4 mg, 2-3.5 mg o 2.5-3 mg.

45 En realizaciones adicionales, un gránulo con matriz de gelatina de la invención se caracteriza por tener un contenido de humedad de hasta el 15%, en peso (p/p). En algunas realizaciones, el contenido de humedad en un gránulo con matriz puede ser de hasta al menos 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12, 13%, 14%, 15%.

50 Estas características estructurales particulares permiten obtener una carga excepcionalmente alta de los gránulos con matriz (gelatina) con un principio activo, ya sea un cannabinoide sintético, semisintético o natural, o una combinación de varios cannabinoides, o un extracto de una planta de cannabis, una combinación de constituyentes de la planta de cannabis, o una combinación de los mismos, en donde el principio activo comprende al menos uno de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabiciolol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabicromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), monometileter del cannabigerol (CBGM), una forma ácida y una combinación de las mismas.

55 En algunas realizaciones, un gránulo con matriz de gelatina de la invención puede comprender una cantidad de un principio activo que es de hasta el 30% (p/p). En algunas realizaciones, la cantidad de un principio activo comprendido en un gránulo de matriz puede ser de hasta al menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% y 30% (p/p) o más, y más en el intervalo de al menos 0.1-1%, 1-5%, 5-10%, 10-15%, 15-20%, 20-25%, 25-30% (p/p) o más.

En algunas realizaciones, un gránulo con matriz de la invención puede comprender (p/p):

Principio o principios activos - hasta 30%

Gelatina - mínimo 60%

5 Aceite: hasta un 10% (o 35-45% de los principios activos)

Agua - hasta un 15%, y

Agente colorante: 0.1-0.6% (o 0.3 mg), siendo opcional.

10 Cabe señalar que el aceite de linaza, el aceite de ricino y el aceite de sésamo se utilizan particularmente en algunas de las realizaciones de las formulaciones. En algunas realizaciones, el aceite es aceite de linaza (se sabe que contiene el nutriente esencial ácido alfa-linolénico).

El aceite de ricino es una fuente de ácido ricinoleico, un ácido graso monoinsaturado de 18 carbonos. Entre los ácidos grasos, el ácido ricinoleico es inusual debido a su grupo funcional hidroxilo que lo hace más polar que la mayoría de las grasas y puede producir sinergias con la gelatina. El aceite de sésamo es compatible con el cannabinoide y forma soluciones estables.

15 Otra característica importante de los gránulos con matriz de gelatina de la invención es su estabilidad prolongada y semi-vida a temperatura ambiente, revelada en estudios de ensayos de estabilidad de perlas de gelatina que contienen CBD.

20 En algunas realizaciones, un gránulo con matriz de gelatina de la invención puede asegurar la estabilidad de un principio activo durante al menos aproximadamente 6 meses o más a temperatura ambiente. Más específicamente, la estabilidad de un principio activo comprendido en un gránulo con matriz de gelatina se puede mantener durante al menos 4-8, 8-12, 12-16, 16-20, 20-24, 24-28, 28-32, 32- 36 meses (p. ej., hasta 3 años).

25 En general, la tecnología utilizada según la invención, p. ej., de utilizar un gránulo con matriz de gelatina, se puede adaptar a cualquier fármaco lipófilo (poco soluble en agua) para mejorar la carga del fármaco y aumentar la biodisponibilidad, así como preparaciones de fármacos fáciles de utilizar. Actualmente se contempla que esta tecnología es particularmente aplicable a fármacos lipófilos como los cannabinoides y medicamentos a base de cannabis, es decir, extractos de cannabis, combinaciones de constituyentes de plantas de cannabis, o cualquiera de sus combinaciones.

30 Como se conoce en la técnica, los '*cannabinoides*' abarcan una clase de compuestos químicos, cannabinoides/agonistas de cannabinoides/compuestos relacionados con cannabinoides, que actúan con diversas afinidades sobre los receptores de cannabinoides endógenos (CB1 y CB2). Según los aspectos y realizaciones de la invención, el término abarca el grupo de ligandos que incluyen los endocannabinoides (producidos de forma natural por humanos y animales), fitocannabinoides (que se encuentran en el cannabis y algunas otras plantas) y los cannabinoides sintéticos (fabricados artificialmente). Los más notables son el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD).

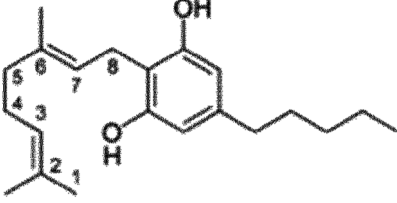
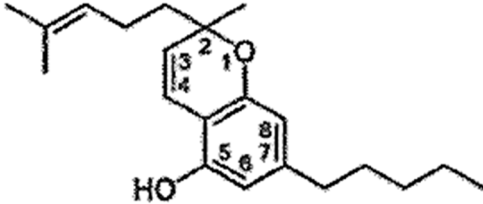
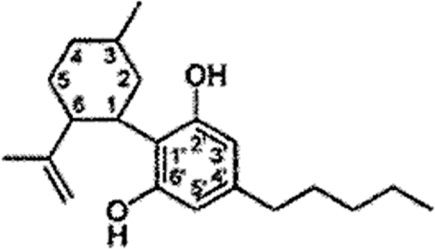
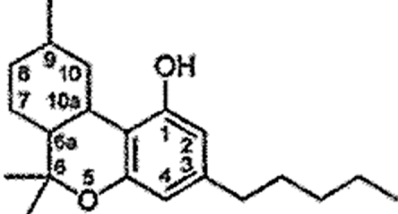
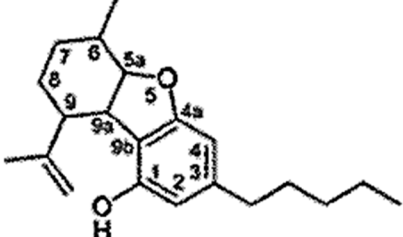
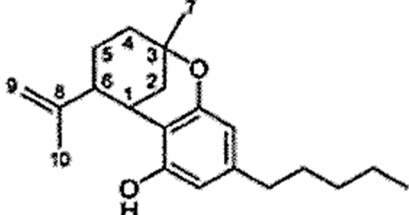
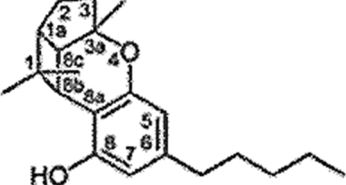
35 Los receptores CB1 se encuentran principalmente en el cerebro, en los ganglios basales y en el sistema límbico, que incluye el hipocampo, y también en el cerebelo y en los sistemas reproductivos masculino y femenino. Los receptores CB2 se encuentran predominantemente en el sistema nervioso periférico y el sistema inmunológico, o en células derivadas de la inmunidad con la mayor densidad en el bazo. Ciertos informes indican además que CB2 se expresa mediante una subpoblación de microglia en el cerebelo humano.

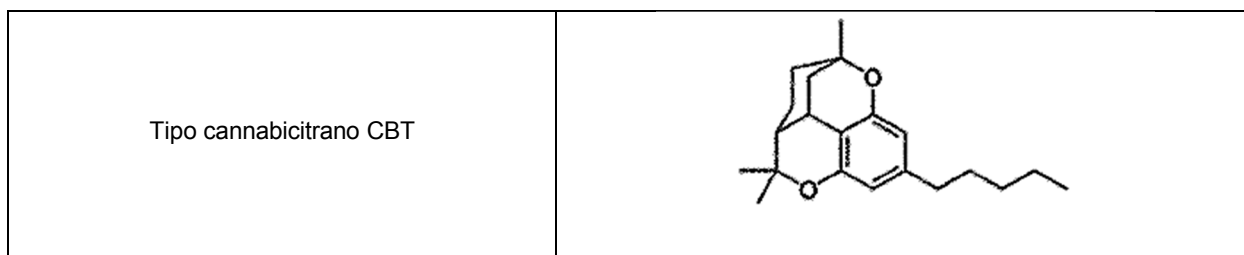
40 Los trastornos clínicos que se pueden tratar con cannabinoides/agonistas de cannabinoides/compuestos relacionados con los cannabinoides incluyen, por ejemplo, anorexia, emesis, dolor, inflamación, esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos (como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Tourette, la enfermedad de Alzheimer), la epilepsia, espasticidad, autismo, tuberculosis, enfermedades inflamatorias del intestino, incluida la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, glaucoma, osteoporosis, esquizofrenia, trastornos cardiovasculares, cáncer, obesidad y trastornos relacionados con el síndrome metabólico, fibromialgia, enfermedad injerto contra huésped, y por lo tanto, se puede tratar con las formulaciones de la invención.

45 El término "cannabinoides" también se refiere a los cannabinoides clásicos que se originan a partir de, o que imitan, los cannabinoides naturales en una resina viscosa producida en los tricomas glandulares de una planta de cannabis. Al menos 85 cannabinoides diferentes se han aislado de varias cepas de cannabis, hasta ahora. Las principales clases de los cannabinoides clásicos se muestran en la Tabla 1 a continuación.

50

Tabla 1. Principales clases de cannabinoides naturales

Tipo	Estructura
Tipo cannabigerol CBG	
Tipo cannabicromeno CBC	
Tipo cannabidiol CBD	
Tipo tetrahidrocannabinol y cannabinol THC, CBN	
Tipo cannabielsoina CBE	
Tipo <i>iso</i> -tetrahidrocannabinol <i>iso</i> -THC	
Tipo cannabiciolol CBL	



5 Por lo tanto, en algunas realizaciones de la invención, los gránulos con matriz de gelatina de la invención comprenden, como un principio activo, o como una combinación de tales principios activos, al menos uno de un tetrahidrocannabinol y tipo cannabinol (THC, CBN), tipo cannabidiol (CBD), tipo cannabigerol (CBG), tipo cannabicromeno (CBC), tipo cannabielsoina (CBE), tipo iso-tetrahidrocannabinol (iso-THC), tipo cannabiciolol (CBL), tipo cannabicitrano (CBT), o una combinación de los mismos. Todas las clases se obtienen a partir de compuestos de tipo cannabigerol y difieren principalmente en la forma en que se cicla este precursor. Los cannabinoides clásicos se obtienen a partir de sus respectivos 2 ácidos carboxílicos (2-COOH, también denotado con -A) por descarboxilación (catalizada por calor, luz o condiciones alcalinas).

10 En algunas realizaciones, el principio activo es tetrahidrocannabinol o precursores de ácido de cannabidiol, THCA o CBD-A.

15 En algunas realizaciones, los cannabinoides se seleccionan de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN). Una selección adicional de los cannabinoides que se pueden utilizar según la invención son los siguientes:

- THC (tetrahidrocannabinol, que incluye las dos isoformas Δ^9 -THC, Δ^8 -THC y la forma ácida THC-A)
- CBD (Cannabidiol y la forma ácida CBD-A)
- 20 • CBN (Cannabinol)
- CBG (Cannabigerol)
- CBC (Cannabicromeno)
- 25 • CBL (Cannabiciolol)
- CBV (Cannabivarina)
- 30 • THCV (tetrahidrocannabivarina)
- CBDV (Cannabidivarina)
- CBCV (Cannabichromevarina)
- 35 • CBGV (Cannabigerovarina); y
- CBGM (Monometileter de cannabigerol).

40 Tetrahidrocannabinol (THC) se refiere a un cannabinoide sintético o semisintético o natural, que incluye delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y delta-8-tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC), que simula la acción del neurotransmisor natural, anandamida, y responsable de la mayoría de los efectos asociados con la unión a los receptores cannabinoides CB1 en el cerebro.

45 Cannabidiol (CBD) se refiere a un cannabinoide no psicotrópico que tiene poca afinidad por los receptores CB1 y CB2, pero actúa como un antagonista indirecto de los agonistas de los cannabinoides. Se ha demostrado que el CBD desempeña un papel en la prevención de la pérdida de memoria a corto plazo asociada con el THC. Se ha asociado aún más con el alivio de convulsiones, inflamación, ansiedad y náuseas en estudios con animales. El CBD ha demostrado actividad antitumoral en el carcinoma de mama humano al inhibir el crecimiento de las células cancerosas.

50 Cannabinol (CBN) se refiere al producto primario de la degradación del THC, por lo general hay poca cantidad en una planta fresca. El contenido de CBN aumenta a medida que el THC se degrada en el almacenamiento y con la exposición a la luz y al aire. Es sólo ligeramente psicoactivo. Su afinidad al receptor CB2 es mayor que para el receptor CB1.

Cannabigerol (CBG) se refiere a un cannabinoide no psicoactivo. Se ha demostrado que la CBG promueve la apoptosis en las células cancerosas e inhibe el crecimiento del tumor. Actúa como un agonista del receptor adrenérgico α_2 , un antagonista del receptor 5-HT1A y un antagonista del receptor CB1. También se une al receptor CB2.

- 5 La tetrahidrocannabivarina (THCV) prevalece en ciertas variedades de cannabis en Asia central y el sur de África. Es un antagonista del THC en los receptores CB1 y atenúa los efectos psicoactivos del THC.

La cannabidivarina (CBDV) es normalmente un componente menor de un perfil cannabinoide, se han dado a conocer niveles mejorados de CBDV en plantas de cannabis silvestres del noroeste del Himalaya y en hachís de Nepal.

- 10 Cannabicromeno (CBC) no es psicoactivo y no afecta la psicoactividad del THC. CBC ha demostrado efectos antitumorales en xenotransplantes de cáncer de mama en un modelo animal. Es más común en las variedades de cannabis tropical.

Por lo tanto, un gránulo con matriz de gelatina de la invención comprende como principio activo al menos uno de THC, CBD, CBN, CBG, CBC, CBL, CBV, THCV, CBDV, CBCV, CBGV, CBGM, una forma ácida, o una combinación de las mismas.

- 15 En realizaciones adicionales, particularmente aquellas relacionadas con el uso de cannabinoides en forma de extractos a base de cannabis de una planta de cannabis o una combinación de constituyentes de plantas de cannabis, los gránulos con matriz de la invención pueden comprender además al menos uno de terpenos, sesquiterpenos, carotenos, flavonoides, o una combinación de los mismos. Estos tipos de compuestos pueden contribuir a la absorción, la actividad y, además, a las propiedades que imparten sabor, olor y color a los gránulos con matriz, en el sentido de que son más fáciles de utilizar y tienen un alto nivel de cumplimiento.

En otras realizaciones, el gránulo con matriz de gelatina de la invención puede comprender además al menos un antioxidante, potenciadores de la absorción, agentes que imparten color y sabor, conservantes, estabilizantes, sales y/o combinación o combinaciones de los mismos.

- 25 Varios edulcorantes, modificadores del sabor, antioxidantes, conservantes que son bien conocidos en la técnica pueden servir para estos fines. Por ejemplo, modificadores del sabor tales como edulcorantes artificiales, aromatizantes como la fresa y el aceite de menta, por ejemplo, y además edulcorantes de plantas, azúcares, miel, Stevia, esteviol, glucósidos, citrato, ácidos, mentol, anís, aceite de eucalipto, hinojo, sustancias antimicrobianas naturales y antioxidantes naturales (p. ej., extractos de murta, orégano, romero, borraja), antioxidantes tales como las vitaminas E (tocoferol) y C y sus derivados, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT) reconocido como GRAS y sulfuros; cualquier edulcorante permitido para la administración oral, tal como azúcar, glucosa, sucralosa, ciclamato, sacarosa, sacarina, fructosa, maltosa, extracto de stevia, sacarina sódica; sales tal como NaCl, NaHCO₃, Na₂CO₃, citrato y otros.

- 35 Se pueden utilizar otros aditivos, tales como nutrientes, vitaminas, antioxidantes, varios solidificadores y modificadores de la viscosidad, tales como ácido esteárico, palmitato de ascorbilo, ácido palmítico o ácido hexadecanoico, polímeros, alcohol cetílico, alcoholes cetosteárilicos, alcohol estearílico; y potenciadores de la viscosidad específicos tal como el alcohol polivinílico (PVA), alginato de sodio, alginato de PG, ácidos poliacrílicos tal como carbopol, polímeros mucoadhesivos, carbófilos, éteres de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa sódica (Na-CMC), ácido hialurónico (AH), ácido alginico, goma xantana, pectinas, carragenanos, Pluronic y Pluronic F127.

- 40 Entre las muchas ventajas de la formulación y los productos de la invención, se ha revelado una característica particularmente ventajosa del gránulo con matriz como una formulación en estudios de control de calidad, que muestran la capacidad de los mismos para ejercer la liberación controlada y la resistencia al gas con respecto a la disolución de los activos embebidos en el mismo.

- 45 Bajo el término "*liberación controlada*" en la presente memoria se entiende una propiedad o una modificación que permite lograr liberación dependiente del tiempo, liberación sostenida, liberación prolongada y además liberación de pulso, liberación retardada del fármaco.

- 50 Bajo el término "*gastroresistencia*" en la presente memoria se entiende una propiedad o una modificación que permite alcanzar la liberación del fármaco controlada por pH, la dirección gastrointestinal, la liberación colónica, la protección de principios activos sensibles a los ácidos, la protección de la mucosa gástrica de los principios activos agresivos. En este sentido, la gastroresistencia también se dirige a la liberación de fármacos. Además, se contempla que, para el propósito de ciertas realizaciones, el gránulo con matriz de gelatina puede incluir además un recubrimiento específico u otros principios que contribuyen a la gastroresistencia y/o liberación controlada.

- 55 La gastroresistencia mejorada y/o la liberación controlada se pueden lograr mediante la modificación de la propia matriz de gelatina y/o el recubrimiento de un gránulo con matriz de gelatina utilizando diversas tecnologías farmacológicas, tal como el uso de poli(met)acrilatos o estratificación. Un ejemplo bien conocido de recubrimiento de poli(met)acrilato que ha sido ampliamente utilizado en la industria farmacológica para lograr una liberación de fármacos dirigida y controlada es EUDRAGIT®.

Para la estratificación, una o más sustancias se aplican en capas a un gránulo con núcleo (es decir, un gránulo con matriz de gelatina). El método de estratificación es similar a un método de recubrimiento de película. Cuando se hace referencia en la presente memoria a la estratificación se entiende un rango de tecnologías que abarcan sustancias aplicadas en capas al núcleo como una solución, suspensión (estratificación de suspensión/solución) o polvo (estratificación de polvo seco). Además, se pueden lograr varias características de la capa de sustancia activa añadiendo materiales complementarios adecuados. Se pueden añadir ciertos aceites sólidos para facilitar la liberación controlada, tal como los aceites mono, di y triglicéridos, en general, y trilaurina, tricaprina, tripalmitina, trimiristina, glicerilo, diestearato de aceite de palma hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, en particular.

En otras palabras, una de las características únicas adicionales de la tecnología actual es proporcionar un producto flexible que sea adaptable para obtener propiedades entéricas, protectoras o de liberación sostenida para una mejor liberación del principio activo en términos de dirección, tiempo, duración y exposición. Con ese fin, para los fines de algunas realizaciones de la invención, los gránulos con matriz de gelatina pueden comprender o recubrirse adicionalmente con polímeros hidrófilos o hidrófobos. En ciertas realizaciones, los gránulos con matriz de gelatina de la invención pueden comprender materiales de liberación controlada/modificadores de la matriz, que incluyen, aunque no se limitan a, glicéridos, ceras, ácidos grasos, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, etilcelulosa, poli (vinil alcohol) (PVA), poli(vinil pirrolidona) (PVP), almidón, polisacáridos, y otros.

En algunas realizaciones, los gránulos con matriz de gelatina de la invención se pueden recubrir con hidroxipropilmetilcelulosa, poli(met)acrilatos, copolímeros de metilacrilato-ácido metacrílico, acetato de celulosa, polivinil acetato ftalato y otros tipos de recubrimientos.

Teniendo en cuenta el rango de indicaciones clínicas a las que es aplicable la tecnología de la invención, se contempla que un gránulo con matriz de gelatina de la invención puede comprender además al menos un agente terapéutico adicional o un mineral, un nutriente, una vitamina o una combinación de los mismos.

Una lista de agentes terapéuticos candidatos para ser incluidos en un gránulo con matriz de gelatina de la invención puede incluir, aunque no se limita a, un agente antibiótico, antiepiléptico, antiespástico, antiinflamatorio, analgésico, ansiolítico, antipsicótico. Más abajo hay una lista más completa de agentes terapéuticos candidatos.

Otro aspecto importante de la invención para proporcionar una forma farmacéutica de cannabinoides sólida oral que comprende una pluralidad de gránulos con matriz de gelatina que comprenden cada uno (o al menos una porción de los mismos) una cantidad predefinida de un principio activo seleccionado de al menos un cannabinoide sintético, semisintético o natural, un extracto de una planta de cannabis, una combinación de constituyentes de la planta de cannabis y una combinación de los mismos, en donde el principio activo comprende al menos uno de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinal (CBN), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabiciol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabicromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), monometiléter del cannabigerol (CBGM), una forma ácida, y una combinación de los mismos. Una de las ventajas centrales de la tecnología actual, además de su capacidad para lograr la incorporación de altas cantidades de principio o principios activos y de su alta biodisponibilidad, la eficiencia de dosificación mejorada y la ausencia de efectos secundarios en el sistema de liberación, es la capacidad para incluir un principio activo en un gránulo o varios principios activos en un solo gránulo o en diferentes gránulos que además después se mezclan en las mismas cápsulas sin contacto (plataforma multidosis).

Por lo tanto, se contempla que en ciertas realizaciones una dosis de cannabinoides sólida oral de la invención puede comprender una pluralidad de gránulos con matriz de gelatina que comprenden el mismo principio activo definido como al menos un cannabinoide sintético, semisintético o natural, un extracto de una planta de cannabis, una combinación de constituyentes de la planta de cannabis, o una combinación de los mismos.

En otras realizaciones, una dosis de cannabinoides sólida oral de la invención puede comprender una pluralidad de gránulos con matriz de gelatina que comprenden distintos principios activos definidos como anteriormente. El término "*pluralidad*" pretende transmitir cualquier número de gránulos con matriz de gelatina (perlas) en el intervalo de al menos 50-400 perlas y, más específicamente, 50-100, 100-150, 150-200, 200-250, 250-300, 300-350 y 350-400 perlas o más. La pluralidad se puede interpretar además como una población de los mismos o diferentes grupos de gránulos con matriz de gelatina según la invención. A este respecto, los grupos de gránulos o poblaciones se caracterizan por cierta constitución, en términos de tamaño, forma, tipo de gelatina, tipo de principio activo, dosificación del mismo y, además, material de liberación modificada/controlada o de revestimiento de la matriz.

Por lo tanto, en ciertas realizaciones, una dosis de cannabinoides sólida oral de la invención puede comprender una pluralidad de gránulos con matriz de gelatina de la misma constitución. En otras realizaciones, una dosis de cannabinoides sólida oral de la invención puede comprender una pluralidad de gránulos con matriz de gelatina de distintas constituciones.

En otras realizaciones, una forma farmacéutica de cannabinoides sólida oral de la invención comprende gránulos con matriz de gelatina con al menos una de las siguientes características:

- (i) un tamaño de diámetro en el intervalo de al menos 1-2 mm, como se menciona anteriormente,

(ii) un peso en el intervalo de al menos 0.5-5 mg, como se menciona anteriormente, y/o

5 (iii) un contenido de humedad de hasta el 15%, (p/p), como se menciona anteriormente.

Debido a su formulación particular, es decir, que está compuesta por gránulos con matriz de gelatina de la invención, una dosis de cannabinoides sólida oral de la invención puede comprender una cantidad predefinida de principios activos totales de hasta el 30% (p/p). En algunas realizaciones, la cantidad de un principio activo comprendido en una forma farmacéutica de cannabinoides sólida oral puede ser de al menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% y 30% (p/p) o más y además en el intervalo de al menos 0.1-1%, 1-5%, 5-10%, 10-15%, 15-20%, 20-25%, 25-30% (p/p) o más. Se han demostrado realizaciones ilustrativas de esta característica particular en formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales que contienen dos dosis alternativas de CBD, 10 mg y 100 mg y en una dosis de 50 mg, como se detalla más adelante en la presente memoria.

Por lo tanto, se contempla que una forma farmacéutica de cannabinoides sólida oral de la invención puede comprender una cantidad total predefinida de principios activos que es de hasta aproximadamente 250 mg por forma farmacéutica. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica de la invención puede comprender una cantidad total predefinida de principios activos en los intervalos de al menos 0,1-1 mg, 1-10 mg, 10-50 mg, 50-100 mg, 100-150 mg, 150-200 mg, 200-250 mg, o más de 250 mg.

En algunas realizaciones, una forma farmacéutica de cannabinoides sólida oral de la invención puede comprender una cantidad total predefinida de principio activos que está en el intervalo de al menos 90-110% del contenido declarado en la etiqueta.

Las formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales de la invención se pueden envasar en varias formas opcionales, tales como cápsulas, siendo uno de los métodos más populares y convenientes de administración de fármacos. En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales de la invención se pueden envasar en una cápsula dura de dos piezas, opcionalmente una cápsula que confiere gastrorresistencia. Como se indicó anteriormente, un gránulo con matriz, tal como un gránulo de gelatina, en sí mismo se puede recubrir con un recubrimiento gastrorresistente. Una serie de materiales basados en GRAS (generalmente considerados como seguros) que se conocen en la técnica pueden servir para este propósito.

En otras realizaciones, las formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales de la invención se pueden envasar en una bolsa o botella lista para mezclar con los alimentos. El envase primario puede ser opaco. En otras realizaciones, las formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales pueden utilizar un envase secundario, tal como un blister (PVC/PVDC - Alufoil), una botella, una bolsa de aluminio, otros.

Se debe apreciar que una de las características particulares de una forma farmacéutica sólida de cannabinoides orales de la invención es que puede garantizar la estabilidad a temperatura ambiente de un principio activo durante al menos aproximadamente 4 meses o más.

La invención proporciona gránulos con matriz de gelatina y formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales que comprenden como principio activo al menos uno de tipo THC y CBN, un tipo CBD, un tipo CBG, un tipo CBC, un tipo CBE, un tipo iso-THC, un tipo CBL, un tipo CBT, una forma ácida y una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales de la invención pueden comprender como principio activo uno o más de THC, THCA, CBD, CBDA, CBN, CBG, CBC, CBL, CBV, THCV, CBDV, CBCV, CBGV, CBGM o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales de la invención pueden comprender un principio activo principal, siendo un cannabinoide el principal. Se han demostrado actualmente ejemplos de tales formas farmacéuticas en la producción de cápsulas que contienen dos dosis opcionales de CBD, 10 mg y 100 mg. En algunas realizaciones, la invención proporciona las siguientes formas farmacéuticas de cannabinoides orales sólidos a modo de ejemplo:

- 10 mg de CBD, 320.3 mg de gelatina, 5.1 mg de agua, 4.3 mg de aceite de cáñamo, 0.3 mg de clorofilina-cobre (color verde, E141), envasados en cápsulas duras de dos piezas.
- 100 mg de CBD, 290.3 mg de gelatina, 17.7 mg de agua, 42.8 mg de aceite de linaza 0.3 mg de clorofilina-cobre (color verde, E141), envasados en cápsulas duras de dos piezas.

En otras realizaciones, la cantidad de un cannabinoide principal puede estar en el intervalo de al menos 0.1- 0.5%, 0.1-1%, 0.1-2%, 0.1-3%, 0.1-4% y 1-5% del total cápsula (p/p), y además en el intervalo de 1-10%, 1-20%, 1-30% de la cápsula total (p/p), y más.

El término "*cannabinoide principal*" se refiere a un cannabinoide que está comprendido en las formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales de la invención en una cantidad que está en el intervalo de al menos aproximadamente 99,9 - 90% con respecto a los otros cannabinoides (p/p), o en algunas realizaciones, en el intervalo de al menos aproximadamente 99.9-98.0%, 98.0-96.0%, 96.0-94.0%, 94.0-92.0% y 92.0-90.0% en proporción con los otros

cannabinoides (p/p), o en general más del 50,0% de los otros cannabinoides.

5 En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales de la invención pueden comprender una cantidad de otros cannabinoides que está en el intervalo de al menos 0.1-10% del cannabinoide principal (p/p). En algunas realizaciones, estos otros cannabinoides pueden estar presentes en las formas farmacéuticas de la invención en el intervalo de al menos 0,1-0,5%, 0,5-1,0%, 1,0-1,5%, 1,5-2,0%, 2,0-2,5%, 2,5-3,0%, 3,0-3,5%, 3,5-4,0%, 4,0-4,5%, 4,5-5,0% y además 5-6%, 6-7%, 7-8%, 8-9% y 9-10%, o en general hasta el 50,0%.

10 En algunas realizaciones, este tipo de formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales pueden comprender como el principal cannabinoide, THC o CBD, o se pueden enriquecer significativamente en THC o CBD.

Se contempla además que la presente tecnología permite incluir en las formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas de la invención una serie de tipos de cannabinoides que contribuyen o aumentan sus propiedades medicinales.

15 Por lo tanto, en algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales de la invención pueden comprender como principios activos dos tipos principales de cannabinoides. La cantidad de los dos cannabinoides principales, en conjunto, puede estar en el intervalo de al menos 0.1-0.5%, 0.1-1%, 0.1-2%, 0.1-3%, 0.1-4% y 1-5% del total cápsula (p/p), y además en el intervalo de 1-10%, 1-20%, 1-30% de la cápsula total (p/p), y más.

En otras palabras, la cantidad de los dos cannabinoides principales, en conjunto, puede estar en el intervalo de al menos 99.9-90% de los otros cannabinoides (p/p), y más específicamente, en el intervalo de al menos 99.9-98.0%, 98.0-96.0%, 96.0-94.0%, 94.0-92.0% y 92.0-90.0% de los otros cannabinoides (p/p).

20 En algunas realizaciones, se contempla que en este tipo de formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales de la invención, la proporción entre los dos cannabinoides principales está en los intervalos de al menos 1:1000 a 1:1 por peso o una proporción molar. En algunas realizaciones, la proporción entre los dos cannabinoides principales, por peso o molar, puede estar en el intervalo de al menos 1:1000 a 1:500, 1:500 a 1:200, 1:200 a 1:100, 1:100 a 1:50, 1:50 a 1:25, 1:25 a 1:10, 1:10 a 1:5, 1:5 a 1:1, y además, 1:2, 1:3, 1:4.

25 En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales de la invención pueden comprender THC y CBD, como los dos cannabinoides principales. En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales de la invención pueden comprender THC:CBD en una proporción que es al menos 1:1, 1:10, 1:50, 1:100, 1:1000 o más. En algunas realizaciones, en algunas realizaciones, la proporción THC:CBD es 1:1, cuando una cantidad total en el intervalo de al menos 0.1-0.5%, 0.1-1%, 0.1-2%, 0.1-3%, 0.1-4 % y 1-5% de la cápsula total (p/p), y además en el intervalo de 1-10%, 1-20%, 1-30% y más de la cápsula total (p/p).

30 En algunas realizaciones, en las formas farmacéuticas, el THC está presente en exceso, en donde la proporción de THC:CBD, por peso o molar, es de al menos 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1, 15:1, 20:1, 25:1, 30:1, 40:1, 50:1, 100:1 y más, cuando una cantidad total en el intervalo de al menos 0.1-0.5%, 0.1-1%, 0.1-2%, 0.1-3%, 0.1-4% y 1-5% de la cápsula total (p/p), y además en el intervalo de 1-10%, 1-20%, 1-30% y más de la cápsula total (p/p).

35 En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas comprenden CBD en exceso, es decir, la proporción de THC:CBD, por peso o molar, es al menos 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, y más 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, y aún más 1:200, 1:300, 1:400, 1:500 y hasta 1:1000 o más, cuando una cantidad total en el intervalo de al menos 0.1-0.5%, 0.1-1%, 0.1-2%, 0.1-3%, 0.1-4% y 1-5% de la cápsula total (p/p), y más en el intervalo de 1-10%, 1-20%, 1-30% y más de la cápsula total (p/p).

40 Se debe observar que cualquier forma farmacéutica de la invención puede comprender ciertos cannabinoides no deseados o no previstos en trazas o cantidades menores que no afecten a la integridad, estabilidad o función de la forma farmacéutica. Cantidades traza o menores pueden, por ejemplo, ser de hasta el 5% p/p, en relación con el cannabinoide principal. Estos cannabinoides no se consideran componentes activos principales o componentes activos previstos. Estos pueden ser cualquiera de los cannabinoides que se pueden obtener a partir de la fuente natural a partir de la cual se obtiene el componente activo o el cannabinoide principal. Las impurezas pueden ser una o más de THC, THCA, CBD, CBD A, CBN, CBG, CBC, CBL, CBV, THCV, CBDV, CBCV, CBGV, CBGM, o una combinación de ellas. En algunos casos, estas cantidades traza aumentan o contribuyen a las propiedades medicinales de las formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales de la invención, sin afectar negativamente a sus parámetros físicos o químicos.

50 Se contempla además que las formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales de la invención, particularmente las producidas a partir de extractos de cannabis o constituyentes de plantas de cannabis, pueden comprender además al menos uno de terpenos, sesquiterpenos, carotenos, flavonoides, o una combinación de los mismos.

55 En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales de la invención pueden comprender al menos uno de un antioxidante, un agente que imparte color y sabor, un conservante, un estabilizador, una sal o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica de cannabinoides sólida oral de la invención o cápsulas se pueden

recubrir para facilitar la gastrorresistencia y/o la liberación controlada. Los términos "gastrorresistencia" y "liberación controlada", así como varios tipos de recubrimientos y aditivos que permiten obtener tales propiedades se mencionaron anteriormente. En este contexto, los ejemplos no limitantes de cápsulas gastrorresistentes incluyen DRcap (hipromelosa), es decir, recubrimiento con polímero de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Además, se concibe que la misma dosis de cannabinoides sólida oral puede comprender varios tipos de gránulos con matriz de gelatina, en términos de distintos tipos de principios activos farmacéuticos (API, por sus siglas en inglés) en forma de distintos cannabinoides, como se menciona en la presente memoria, y además en términos de distintos tipos de recubrimiento, con o sin recubrimiento, etc. En otras palabras, según la invención, la cápsula puede comprender distintos gránulos con matriz de gelatina de diversos tipos de cannabinoides y contenidos, y de diversos recubrimientos para liberación controlada y gastrorresistencia. Esto se puede adaptar a las necesidades específicas de cada paciente, también denominado en la presente memoria como un "enfoque personalizado".

En realizaciones adicionales, las formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales de la invención pueden comprender además al menos un agente terapéutico adicional o un mineral, un nutriente, una vitamina o una combinación de los mismos. Esta característica es particularmente ventajosa, ya que la presente tecnología permite combinar en la misma forma farmacéutica gránulos con matriz de gelatina que comprenden fármacos lipófilos con otros gránulos que comprenden fármacos no lipófilos.

Los agentes terapéuticos que se pueden incluir en cualquier forma farmacéutica de la invención pueden ser cualquier fármaco, o una combinación, de una o más categorías generales de medicamentos clasificadas por la FDA según sus efectos clínicos y su aplicabilidad a los trastornos humanos comunes. Dichos medicamentos se pueden seleccionar de analgésicos, antiácidos, medicamentos contra la ansiedad, antiarrítmicos, antibacterianos, antibióticos, antimicóticos, anticoagulantes y trombolíticos, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiarreicos, antieméticos, antifúngicos, antihistamínicos, antihipertensivos, antiinflamatorios, antineoplásicos, antipiréticos, antivirales, barbitúricos, beta-bloqueantes, broncodilatadores, tratamiento para el resfriado, fármacos que disminuyen el colesterol, corticosteroides, supresores de la tos, citotóxicos, descongestivos, diuréticos, expectorantes, hormonas, hipoglucemiantes, inmunosupresores, laxantes, relajantes musculares, sedantes, hormonas sexuales, fármacos para dormir, tranquilizante y suplementos vitamínicos, tales como ácidos grasos omega, ácidos grasos omega-3, EPA, DHA, ALA.

En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de la invención pueden comprender un antibiótico, antiepiléptico, antiespástico, un antiinflamatorio, un analgésico, un agente antipsicótico.

Se debe apreciar que las formas farmacéuticas de cannabinoides sólidas orales de la invención se pueden presentar en un aceite, tal como aceite de linaza, aceite de cáñamo, aceite de sésamo, aceite de ricino, aceite de semilla de chía (*Salvia hispanica* L.), aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de coco, triglicéridos, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de canola.

Otro aspecto importante de la invención es proporcionar una forma farmacéutica de cannabinoides sólida para administración oral que comprende una pluralidad de gránulos con matriz de gelatina que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio activo que comprende al menos un cannabinoide sintético, semisintético o natural, extracto de una planta de cannabis, una combinación de constituyentes de plantas de cannabis, o una combinación de los mismos, y que además comprende opcionalmente un vehículo, tampón, excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde el principio activo comprende al menos uno de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabiciclol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabicromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), monometileter del cannabigerol (CBGM), una forma ácida, y una combinación de los mismos.

En general, el término "*cantidad terapéuticamente efectiva*" se refiere a una cantidad del principio activo que induce un cambio en una condición tratada por una forma farmacéutica de la invención, medida por criterios de definición relevantes, siendo cambios en un trastorno monitorizado en un modelo animal o en un entorno clínico. En este sentido, el efecto terapéutico es también un efecto farmacodinámico. En algunas realizaciones, se identifica un cambio en el trastorno que se está tratando si hay al menos una mejora del 5%, o una mejora del 10%, o al menos una mejora del 25%, o al menos del 50%, o al menos del 75%, o al menos del 100%. El cambio se puede basar en mejoras en la gravedad del trastorno tratado en un individuo, o en una diferencia en la frecuencia de trastornos mejorados en poblaciones de sujetos con y sin tratamiento con formas farmacéuticas de la invención, o con formas farmacéuticas de la invención en combinación con otros fármacos.

Una cantidad terapéuticamente efectiva (también una cantidad farmacológicamente o farmacéuticamente o fisiológicamente efectiva) también significa una cantidad de principio activo (un cannabinoide o una combinación) que se necesita para proporcionar un nivel deseado de agente activo en el torrente sanguíneo o en un órgano diana para proporcionar una respuesta fisiológica anticipada. La cantidad precisa dependerá de numerosos factores, p. ej., tipo de un agente, actividad de una composición, uso previsto del paciente (p. ej., número de dosis por día), consideraciones del paciente y otros, que pueden ser determinados fácilmente por un experto en la materia. Se puede administrar una cantidad efectiva de un agente en una administración, o mediante administraciones múltiples de una

cantidad que sume una cantidad efectiva, preferiblemente dentro de un período de 24 horas. Se puede determinar utilizando procedimientos clínicos estándar para determinar las cantidades apropiadas y el momento de la administración. Se entiende que la cantidad efectiva puede ser el resultado de una determinación empírica y/o individualizada (caso por caso) por parte del profesional de atención médica y/o la persona a cargo del tratamiento.

Como se señaló anteriormente, en algunas realizaciones, una forma farmacéutica oral de la invención puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de principios activos totales en los intervalos de al menos 0.1-1 mg, 1-10 mg, 10-50 mg, 50-100 mg, 100-150 mg, 150-200 mg, 200-250 mg, y más. Se debe apreciar además que, en ciertas realizaciones, una forma farmacéutica oral de la invención puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio activo total o principios activos totales en el intervalo de al menos 250-300 mg, 300-350 mg, 350-400 mg, 400-450 mg, 450-500 mg, 500-550 mg, 550-600 mg y más de 600 mg por administración o más de 1200 mg de absorción diaria.

Las presentes formas farmacéuticas también se pueden adaptar de manera que se personalice una cantidad terapéuticamente efectiva del principio activo total o de los principios activos totales. En este contexto, el término "*dosís personalizada*" se refiere a un método en donde la dosis terapéuticamente efectiva se adapta a un paciente individual en función de la respuesta predicha del individuo y el alivio de los síntomas de una enfermedad y otras consideraciones. Las pruebas de diagnóstico se pueden emplear para seleccionar terapias apropiadas y óptimas basadas en el contexto de los análisis moleculares o bioquímicos de un paciente y otras medidas de personalización (que incluyen potencialmente la genética). Como tal, la tecnología de matriz es particularmente ventajosa, ya que se pueden incluir diversas dosis y combinaciones de cannabinoides en cada perla, y la dosis final se determina envasando una cantidad adecuada de perlas y/o mezclando una cantidad adecuada de perlas de cada tipo. La preparación se puede realizar a medida. Alternativamente, las perlas se pueden preparar con más de un cannabinoide en la misma perla. Este enfoque personalizado se puede ampliar aún más para incorporar nutrientes adicionales y agentes terapéuticos.

Esta característica de una dosificación personalizada es particularmente relevante para otro aspecto importante de la descripción, que es un kit que comprende al menos un recipiente que comprende una pluralidad de gránulos con matriz de gelatina que comprenden una cantidad predefinida de un principio activo que comprende al menos un cannabinoide sintético, semisintético o natural, un extracto de una planta de cannabis, una combinación de constituyentes de plantas de cannabis, o una combinación de los mismos. El kit está destinado a lograr un efecto terapéutico controlado, en donde cada uno de los múltiples componentes del kit se puede administrar simultáneamente o cada una de dichas múltiples formas farmacéuticas se puede administrar secuencialmente en cualquier orden.

El kit de la descripción puede incluir medios contenedores para contener composiciones separadas; tal como una frasco con varios compartimentos o un blíster. Las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un contenedor único, no dividido. Normalmente, el kit incluye instrucciones para la administración de componentes separados. La forma del kit también puede ser ventajosa cuando los componentes separados se administran en diferentes formas farmacéuticas, o se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico que prescribe desea la titulación de los componentes individuales.

Por lo tanto, el kit de la descripción puede comprender contenedores con los gránulos con matriz de gelatina que comprenden distintas cantidades predefinidas de un principio activo.

En otros ejemplos, el kit de la descripción puede comprender contenedores con gránulos con matriz de gelatina que comprenden cantidades predefinidas de distintos principios activos.

En otro aspecto más, la invención proporciona una formulación sólida de cannabinoides controlada para administración oral que comprende una pluralidad de gránulos con matriz de gelatina que comprenden una cantidad predefinida de un principio activo que comprende al menos un cannabinoide sintético, semisintético o natural, un extracto de una planta de cannabis, una combinación de los constituyentes de la planta de cannabis, o una combinación de los mismos, en donde el principio activo comprende al menos uno de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), cannabícromeno (CBC), cannabíciclol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabícromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), monometiléter del cannabigerol (CBGM), una forma de ácido, y una combinación de los mismos.

El término "*formulación de cannabinoides sólidos controlados*" se ha acuñado en la presente memoria para transmitir las propiedades particulares de la formulación de la invención revelada en (a) la liberación intestinal preferente o disolución de activos y/o (b) gastrorresistencia. Estas dos propiedades no son necesariamente mutuamente dependientes en la naturaleza, pero pueden ser factores aditivos y contribuyentes. Este último punto se ejemplifica en los estudios de disolución que muestran no solo una disolución más rápida del CBD de las formulaciones de CBD actualmente desarrolladas en el fluido intestinal simulado que en el fluido gástrico (Tablas 8-10), sino también que durante la transición gástrico-intestinal el CBD permaneció estable con solo trazas insignificantes de CBD a degradación de THC (Fig. 4). La conversión de CBD a THC está bien documentada, especialmente para CBD expuesto a un ambiente ácido.

Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la formulación de la invención se puede articular como una formulación de

5 cannabinoideas sólida gastroresistente para administración oral que comprende una pluralidad de gránulos con matriz de gelatina que comprenden una cantidad predefinida de un principio activo que comprende al menos un cannabinoide sintético, semisintético o natural, un extracto de una planta de cannabis, una combinación de constituyentes de plantas de cannabis, o una combinación de los mismos, en donde el principio activo comprende al menos uno de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabiciclol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabicromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), monometileter del cannabigerol (CBGM), una forma ácida y una combinación de los mismos.

10 En otras realizaciones, la formulación de la invención es una formulación de cannabinoideas sólida controlada oral que comprende una pluralidad de gránulos con matriz de gelatina que comprenden una cantidad predefinida de un principio activo que comprende al menos un cannabinoide sintético, semisintético o natural, un extracto de una planta de cannabis, una combinación de los constituyentes de la planta de cannabis, o una combinación de los mismos, en donde el principio activo comprende al menos uno de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabiciclol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabicromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), monometileter del cannabigerol (CBGM), una forma de ácido, y una combinación de los mismos, y en donde dicha formulación controlada proporciona una liberación intestinal preferente del principio activo.

15 El término "*preferencial*" en la presente memoria denota una liberación intestinal más rápida del cannabinoide en relación con la liberación gástrica en condiciones in vitro que imitan a la misma, específicamente cuando se comparan los valores de disolución del principio activo en un "fluido intestinal" con aquellos en un "fluido gástrico" o en tampones que imitan los mismos como 50%, 60%, 70%, 80%, 90% y más de 90% de disolución durante el período de 10-20 min, 20-30 min, 30-40 min, 40-50 min, 50-60 min, 60-90 min, 90-120 min, 120-180 min.

20 El análisis de disolución actualmente ejemplificado de las formas farmacéuticas de 50 mg de CBD y de 100 mg de CBD ha demostrado, para ambas, hasta el 90% de liberación de activo en los primeros 30 minutos en el fluido intestinal, lo que demuestra una alta biodisponibilidad de estas formulaciones. Aunque la velocidad de disolución y la biodisponibilidad no son idénticas, generalmente existe una buena relación lineal entre estas dos propiedades. La biodisponibilidad de las formulaciones de la invención se puede estimar, por ejemplo, en términos de disolución activa hasta 50%, 60%, 70%, 80%, 90% y más del 90% de disolución durante el período de 10, 20, 30, 40, 50 y 60 min en el fluido intestinal.

25 Desde otro punto de vista más amplio, la formulación de la invención se puede articular en términos de estas propiedades combinadas, es decir, una formulación sólida oral controlada dual que comprende una pluralidad de gránulos con matriz de gelatina que comprenden una cantidad predefinida de un principio activo que comprende al menos un cannabinoide sintético, semisintético o natural, un extracto de una planta de cannabis, una combinación de constituyentes de la planta de cannabis, o una combinación de los mismos, en donde el principio activo comprende al menos uno de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabiciclol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabicromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), monometileter del cannabigerol (CBGM), una forma ácida, y una combinación de los mismos, y en donde el control dual comprende una alta biodisponibilidad y gastroresistencia.

30 Otra característica interesante de la presente formulación de cannabinoideas sólida controlada se revela en que la exposición a la sangre del principio activo total está en el intervalo de al menos aproximadamente 1-48 horas, dependiendo de la cantidad de un principio activo, como se mencionó anteriormente. En la actualidad se han demostrado ciertos ejemplos de exposición a la sangre de perlas de CBD con diversos contenidos de CBD (Figs. 1-4).

35 Una exposición total a la sangre de principio activo puede ser de al menos 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 horas y hasta 18, 24, 30, 36, 42 y 48 horas o más, dependiendo de la cantidad de un principio activo, como se mencionó anteriormente.

40 En otro aspecto más, la invención proporciona un método para preparar gránulos con matriz de gelatina que comprenden una cantidad predefinida de un principio activo que comprende al menos un cannabinoide sintético, semisintético o natural, un extracto de una planta de cannabis, una combinación de constituyentes de planta de cannabis, o una combinación de los mismos, en donde el principio activo comprende al menos uno de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabiciclol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabicromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), monometileter del cannabigerol (CBGM), una forma ácida, y una combinación de los mismos. El método de la invención permite la producción de gránulos con matriz de gelatina sólida descritos anteriormente, y comprende:

- (a) añadir una cantidad de un principio activo a una solución de gelatina para obtener una mezcla; y
- (b) granular dicha mezcla para formar gránulos con matriz de gelatina.

En algunas realizaciones, el método de la invención comprende:

- (a) añadir una cantidad predefinida del principio activo a una solución de gelatina para obtener una mezcla; y
- 5 (b) granular dicha mezcla en un fluido refrigerante y/o líquido para formar gránulos con matriz de gelatina.

En algunas realizaciones, el método de la invención comprende:

- (a) añadir una cantidad predefinida del principio activo a la solución de gelatina caliente para obtener una mezcla; y
- 10 (b) granular dicha mezcla dejando caer la mezcla en un fluido refrigerante y/o líquido para formar gránulos con matriz de gelatina.

En algunas realizaciones, el método de la invención comprende:

- (a) obtener una solución de gelatina caliente;
- 15 (b) añadir una cantidad predefinida del principio activo a la solución de gelatina caliente para obtener una mezcla;
- (c) homogeneizar la mezcla, p. ej., mediante agitación;
- (d) granular la mezcla homogénea para formar gránulos con matriz de gelatina.

20 En algunas realizaciones, el método comprende además una etapa de filtrar los gránulos.

En otras realizaciones, el método comprende además una etapa de eliminar el líquido refrigerante residual mediante el lavado con un disolvente orgánico, con una centrífuga o con una corriente de aire o una corriente de gas (inerte).

En otras realizaciones, el método comprende además una etapa de secado de los gránulos al vacío o en un horno o sobre un desecante.

25 En otras realizaciones, la solución de gelatina se calienta a una temperatura entre 25°C y 80°C. En otras realizaciones, la solución de gelatina se calienta a una temperatura entre 30°C y 70°C.

En otras realizaciones, donde se necesita homogeneizar la mezcla de gelatina, se puede lograr mediante agitación.

30 En algunas realizaciones, un principio activo se puede disolver previamente en un aceite, tal como aceites orgánicos o aceites que comprenden al menos un lípido o un triglicérido antes de mezclar en el material de gelatina o matriz. Los ejemplos no limitantes de tales aceites incluyen aceite de linaza, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semilla de chía (*Salvia hispanica* L.), aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de coco, un triglicérido de cadena media, un triglicérido de cadena larga, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de canola.

En algunas realizaciones, el principio activo se disuelve previamente en aceite de cáñamo.

35 En otras realizaciones, además de un principio activo, se pueden añadir otros constituyentes a la solución de gelatina caliente, tales como aditivos, materiales auxiliares y/o colorantes.

En algunas realizaciones, la etapa de enfriar la mezcla homogénea puede utilizar un fluido refrigerante en forma de gas o líquido tal como un aceite, una solución acuosa o un gas líquido.

40 En algunas realizaciones, el líquido refrigerante puede ser un aceite vegetal. Los ejemplos no limitativos de aceites vegetales incluyen aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de cacahuete, aceite de linaza, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de germen de trigo, aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado y sus mezclas.

En otras realizaciones, el líquido refrigerante puede ser un derivado de al menos un lípido extraído de al menos una planta. Los ejemplos específicos de tales líquidos incluyen, aunque no se limitan a, un derivado de un aceite vegetal o una grasa vegetal.

45 En algunas realizaciones, el líquido refrigerante puede ser mono, di o triglicérido.

En algunas realizaciones, el líquido refrigerante puede ser triglicérido de cadena pequeña, cadena media o cadena larga.

En algunas realizaciones, el líquido refrigerante puede ser una solución acuosa, tal como una solución de salmuera.

En algunas realizaciones, el líquido refrigerante se enfría a menos de 15°C.

50 Una vez formados, los gránulos con matriz de gelatina se pueden filtrar. El líquido refrigerante residual puede ser eliminado mediante diferentes métodos. A modo de ejemplo, se puede lavar con un disolvente orgánico, eliminar con

una centrifugadora o con una corriente de gas, tal como una corriente de aire. Posteriormente, los gránulos se pueden secar, por ejemplo, al vacío, en un horno o sobre un desecante. Antes del envasado, se suelen tamizar los gránulos.

5 Se debe apreciar que la invención proporciona además una línea de productos producidos por los métodos anteriores, caracterizados en términos de uniformidad de contenido y estabilidad prolongada a temperatura ambiente (véase Tablas 3-4).

10 En otro aspecto más, la invención proporciona una forma farmacéutica de cannabinoides sólida oral que comprende una pluralidad de gránulos con matriz de gelatina que comprenden una cantidad terapéutica de un principio activo que comprende al menos un cannabinoide sintético, semisintético o natural, un extracto de una planta de cannabis, una combinación de constituyentes de la planta de cannabis, o una combinación de los mismos, en donde el principio activo comprende al menos uno de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabiciclol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabicromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), monometileter del cannabigerol (CBGM), una forma ácida, y una combinación de los mismos, para uso en un método para tratar al menos un síntoma de una enfermedad en un sujeto que lo necesite.

15 Se debe apreciar que el método terapéutico es aplicable a un amplio rango de enfermedades humanas, que incluyen trastornos inflamatorios, neurológicos, psiquiátricos, tumorales y otros trastornos inmunológicos, metabólicos, deficiencias nutricionales, trastornos infecciosos y tipos de trastornos gastrointestinales, trastornos cardiovasculares y varios tipos de dolor, incluyendo dolor crónico y neuropático.

20 Teniendo en cuenta el nivel actual de conocimiento sobre las aplicaciones clínicas de los cannabinoides en pacientes jóvenes y ancianos, se concibe el momento en el que las formas farmacéuticas de cannabinoides se pueden aplicar, aunque no solo, a al menos una de depresión, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), parkinson, epilepsia, autismo, tuberculosis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), síndrome del intestino irritable (SII), estimulante del apetito, depresor del apetito, obesidad, náusea, dolor neuropático, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), trastornos gastrointestinales, hipertensión, incontinencia, prurito, artritis, artrosis, inflamación reumática, insomnio, micosis, dolor local y/o crónico, inflamación, déficit de atención e hiperactividad (TDAH), vómitos, dermatitis atópica, fibromialgia, SIDA, trastornos del estado de ánimo, disfunción eréctil, eyaculación precoz, deficiencia nutricional.

30 Se debe apreciar que las presentes formas farmacéuticas y los métodos que las utilizan son igualmente aplicables a sujetos que son bebés, adolescentes o adultos, humanos o no humanos.

35 Los términos "*tratar*", "*tratamiento*" o "*terapia*", como se utilizan en la presente memoria, se refieren igualmente a la terapia curativa y a la terapia de mejora. El término incluye un enfoque para obtener un efecto terapéutico beneficioso o deseado, que se puede establecer clínicamente mediante parámetros fisiológicos, metabólicos o bioquímicos. En esta aplicación de la invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, trastorno estabilizado (es decir, sin empeoramiento), retraso o disminución de la progresión o empeoramiento del trastorno/síntomas, mejora o paliación de un trastorno o un síntoma, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. El término "*paliación*" y cualquier variación del mismo, como se utiliza en la presente memoria, significa que la extensión y/o las manifestaciones no deseables de un trastorno fisiológico o un síntoma se reducen y/o el curso temporal de la progresión se ralentiza o se alarga, en comparación con la no administración de composiciones de la presente invención. Se debe apreciar además que, para el presente propósito, este término también se refiere a una cantidad terapéuticamente efectiva individualizada. Se mencionaron los métodos para establecer una cantidad terapéuticamente efectiva individualizada. Un método común es mediante "prueba y error" a partir de una dosis mínima o estándar, bajo la supervisión de un médico tratante.

45 Aún más, se concibe que en algunos casos los métodos terapéuticos pueden involucrar terapias combinadas. En otras palabras, que las formas farmacéuticas orales y las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar en combinación con uno o más compuestos o terapias adicionales de estos últimos que utilizan vías de administración enteral o parenteral e incluye, pero no se limitan a, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. El período de tiempo es preferiblemente inferior a 72 horas, tal como 48 horas, por ejemplo menos de 24 horas, tal como menos de 12 horas, por ejemplo menos de 6 horas, tal como menos de 3 horas. Estos términos también pueden significar que las composiciones de la invención y el agente terapéutico adicional se administran juntos.

55 Como se puede entender, la descripción generalmente proporciona una base para métodos de tratamiento o prevención de cualquier enfermedad o trastorno que sea tratable o prevenible por al menos un material cannabinoide, como se define y ejemplifica en la presente memoria, administrando gránulos con matriz de gelatina según la invención como tal o formulado en una forma farmacéutica, formulación oral o cualquier otra formulación terapéutica para lograr así el tratamiento o la profilaxis de al menos una enfermedad, trastorno o síntoma asociado con la misma.

Algunas realizaciones de la invención se describirán ahora a modo de ejemplo con referencia a las Figuras adjuntas.

Ejemplos

Método para producir formas farmacéuticas sólidas de la invención

5 Los gránulos de gelatina de cannabinoides se preparan utilizando un método de fabricación por goteo que incluye las siguientes etapas:

- (a) calentar gelatina y agua para obtener una solución de gelatina caliente (30°C a 70°C);
- 10 (b) añadir a la solución un cannabinoide o una mezcla de cannabinoides en un aceite y un agente colorante para obtener una mezcla;
- (c) homogeneizar la mezcla agitando;
- (d) dejar caer la mezcla de gelatina homogénea en un líquido refrigerante para obtener gránulos con matriz de gelatina;
- 15 (e) filtrar los gránulos con matriz de gelatina;
- (f) eliminar el líquido refrigerante residual mediante una corriente de aire;
- 20 (g) secar los gránulos con matriz de gelatina;
- (h) envasar los gránulos con matriz de gelatina en cápsulas duras gastroresistentes de dos piezas.

Ejemplo 1

Formulaciones de CBD ilustrativas

25 Se han desarrollado dos preparaciones principales de formas farmacéuticas sólidas de CBD que se incluyeron en el siguiente ensayo clínico de Fase 1:

- 1. 10 mg de CBD, 320.3 mg de gelatina, 5.1 mg de agua, 4.3 mg de aceite de cáñamo, 0.3 mg de clorofilina-cobre (color verde, E141), envasados en cápsulas duras gastroresistentes de dos piezas (designadas PTL101 - 10 mg de CBD de la invención).
- 30 2. 100 mg de CBD, 290.3 mg de gelatina, 17.7 mg de agua, 42.8 mg de aceite de linaza, 0.3 mg de clorofilina-cobre (color verde, E141), envasados en cápsulas duras gastroresistentes de dos piezas (designadas PTL101 - 100 mg de CBD de la invención).

Ejemplo 2

35 Estudios clínicos en humanos

Se ha realizado un ensayo clínico de fase 1 para evaluar las propiedades farmacocinéticas (PK, por sus siglas en inglés) de las formas farmacéuticas sólidas anteriores que contienen CBD, 10 y 100 mg, en 14 voluntarios sanos. Los resultados representativos de esto se muestran en las Figuras 1-3 y la Tabla 2, mientras que comparan la farmacocinética y la biodisponibilidad de 10 mg y las formas farmacéuticas de 100 mg de la invención y el fármaco comercial de referencia (Sativex) que contiene la misma cantidad de CBD.

Tabla 2. Resumen de los parámetros farmacocinéticos

Tratamiento	Dosis de CBD (mg)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	AUCo-t (ng/ml*h)
PTL101	10	2.97 [2.50; 3.54]	2.97 [2.35; 3.75]	8.89 [7.49; 10.55]
PTL101	100	43.42 [36.47; 51.69]	3.45 [2.73; 4.36]	144.77 [121.76; 172.14]
Sativex	10	1.80 [1.51; 2.15]	2.92 [2.31; 3.69]	6.65 [5.59; 7.91]

45 En resumen, los resultados del estudio de Fase 1 en seres humanos demostraron niveles plasmáticos de CBD significativamente más altos en PTL101 de la invención en comparación con la preparación de CBD estándar comercial, Sativex, y demostraron además la superioridad de PTL101 en términos de valores farmacocinéticos y de biodisponibilidad. Se obtuvieron valores consistentes de una biodisponibilidad de CBD un 134% mayor para PTL101 en comparación con Sativex. Además, este estudio demostró una respuesta a la dosis significativa comparando PTL101 con 10 mg y 100 mg, lo que se puede traducir en una optimización personalizada del efecto clínico.

Ejemplo 3

Estudios de ensayos de calidad

5 Los resultados representativos que demuestran las características adicionales de PTL101 se muestran en las Tablas 3-4. Debido a sus propiedades estructurales únicas y al método de fabricación único, PTL101 mantuvo todas las características estructurales y funcionales de los cannabinoides.

La Tabla 3 muestra una uniformidad de contenido en el peso de relleno de CBD que contiene gránulos con matriz de gelatina y en la recuperación de CBD a un nivel de aproximadamente 95-105% y a una desviación estándar relativa de menos del 1%. Las cápsulas se disolvieron en menos de 30 minutos.

10 Tabla 3. Resultados de las pruebas de calidad de dos lotes de PTL101.

Ensayos de calidad de las perlas	Ensayos					
	Uniformidad del contenido de peso en mg (N=10)		Ensayo de % de recuperación de CBD (n=6)		Desintegración (n=6)	
	Especificación	Resultados	Especificación	Resultados	Especificación	Resultados
10 mg CBD Lote# GP10-PT01	Cada peso de llenado de la cápsula está entre 314.5 y 365.5 mg (340±7.5%)	Se ajusta a la especificación Media: 340.8 Min: 337.0 Max: 343.1	90% -110% del contenido declarado en la etiqueta	Se ajusta a la media: 99.5% RSD 0.4%	La cápsula se desintegra completamente en agua en menos de 30 minutos	Se ajusta a la especificación Max 13:15 minutos
100 mg CBD Lote# GP100-PT02	Cada peso de llenado de la cápsula está entre 417.2 y 484.8 mg (451±7.5%)	Se ajusta a la especificación Media: 451.0 Min: 449.6 Max: 453.6		Se ajusta a la media: 105.5% RSD 0.7%		Se ajusta a la especificación Max 12:05 minutos

Ejemplo 4

Estudios de ensayos de estabilidad

15 La Tabla 4 muestra que PTL101 con 10 mg y 100 mg de CBD son estables a temperatura ambiente durante al menos 7 meses.

Tabla 4. Ensayos de estabilidad de PTL101

Ensayos de estabilidad – perlas de CBD		Inicial	2-8°C		25°C / 60 % HR			40°C / 75 HR
			1M	4M	1M	4M	7M	2M
CBD 10 mg Lote# GP10-PT01 GP00487	Ensayo (% de recuperación)	99.32		97.80	99.82	100.50	100.78	108.01
		100.01		96.00	102.29	100.20	99.61	99.99
		99.08		96.90	99.10	99.80	99.94	102.63
		99.91		96.40	99.55	99.20		
		99.00		97.40	95.19	98.50		
		99.41		96.30	99.87	97.40		
	Media	99.46		96.80	99.30	99.27	100.11	103.54
DE	0.42		0.70	2.30	1.16	0.60	4.09	
DER	0.42		0.72	2.32	1.17	0.60	3.95	
CBD 10 mg Lote# GP100-PT02 GP00505	Ensayo (% de recuperación)	105.53		95.50	106.69	100.40	98.09	100.56
		105.83		96.20	102.59	99.10	98.90	99.29
		106.46		95.80	104.64	99.70	98.50	99.93
		105.50		96.00	103.62	99.40		

ES 2 731 367 T3

		105.58		94.40	105.44	98.80		
		104.20		95.20	104.53	99.10		
	Media	105.52		95.52	104.59	99.42	98.50	99.93
	DE	0.74		0.65	1.42	0.57	0.41	0.64
	DER	0.70		0.68	1.36	0.57	0.41	0.64

Ejemplo 5

Los principales productos PTL101 con 50 mg y 100 mg de CBD

- 5 Otros estudios de control de calidad de las dos formas farmacéuticas ventajosas, PTL101 con 50 mg y 100 mg de CBD, se demuestran en las Tablas 5-7, que confirman su compatibilidad con los rigurosos estándares de la Farmacopea Europea.

Tabla 5. Uniformidad del contenido de peso (masa en mg) en los productos PTL101

Cápsula de 50 mg de CBD				Cápsula de 100 mg de CBD			
331.6	333.8	339.4	332.2	460.6	442.3	448.3	451.4
331.0	335.9	325.9	327.2	441.3	446.8	464.3	446.7
331.4	355.4	323.0	332.5	439.7	450.1	434.0	441.1
322.3	332.4	325.6	325.4	441.8	453.5	436.1	433.6
331.6	352.6	323.5	330.0	448.9	440.2	447.7	463.7
Media	332.1			Media	446.6		
DER	2.6			DER	2.0		

- 10 Tabla 6. Uniformidad de la unidad de dosificación (% del contenido declarado en la etiqueta) en productos PTL101

Cápsula de 50 mg de CBD		Cápsula de 100 mg de CBD	
95.1	94.3	98.0	114.3
93.9	94.5	109.8	98.5
94.4	93.7	98.2	97.7
93.8	94.4	98.0	99.2
94.3	94.7	98.3	98.2
Mean	94.3	Mean	101.0
DER	0.5	DER	5.9

Tabla 7. Contenido de agua en productos PTL101 (% p/p)

Cápsula #	Cápsula de 50 mg de CBD		Cápsula de 100 mg de CBD	
1	1.80	2.83	0.93	1.46
2	1.16	2.66	1.38	2.64
3	1.62	1.83	1.50	2.73
4	1.48	0.97	2.85	2.56
5	1.89	2.13	2.33	1.68
6	1.02	2.02	1.51	1.65
7	3.39	2.44	1.43	4.19
8	1.30	1.81	2.22	1.71
9	1.14	1.41	1.96	1.62
10	0.98	0.80	2.46	1.42
	Media	1.7	Media	2.0
	DE	0.7	DER	0.7

5 Estudios adicionales de las tasas de disolución de CBD a partir de productos PTL101 con 50 mg y 100 mg de CBD en tampones que simulan fluidos intestinales y gástricos en términos de pH y composición demostraron una disolución sorprendentemente alta y altamente preferencial de CBD en el fluido intestinal (tablas 8-10 a continuación). Esta característica fue independiente del recubrimiento de la cápsula y se demostró como atribuible a los gránulos/perlas con matriz de gelatina (Tabla 10). Estos hallazgos in vitro muestran características ventajosas adicionales de PTL 101 a las que se hace referencia en la presente memoria por los términos "liberación controlada" y "gastroresistencia".

Tabla 8. Disolución de CBD a partir de PTL101 en fluido intestinal simulado (0.1M SLS, pH 6.8)

Tiempo, min	Disolución de CBD a partir de las perlas de gelatina (% del contenido declarado en la etiqueta)							
	50 mg de perlas de CBD							
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	Media	DE
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
10	93.1	90.4	88.6	85.1	90.5	85.6	88.9	3.1
20	95.4	91.4	90.6	90.5	90.9	90.1	91.5	2.0
30	94.3	90.5	90.3	89.9	93.5	90.0	91.4	2.0

Tiempo, min	Disolución de CBD a partir de las perlas de gelatina (% del contenido declarado en la etiqueta)							
	100 mg de perlas de CBD							
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	Media	DE
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
10	79.9	83.4	80.1	81.7	81.6	80.9	81.3	1.3
20	88.5	91.7	89.8	91.2	90.0	90.5	90.3	1.1
30	89.7	82.7	90.9	91.4	90.6	90.1	89.2	3.3

10

Tabla 9. Resumen de los resultados de disolución en el fluido intestinal (0.1M SLS, pH 6.8, media±DE, N=6)

Tiempo, min	CBD liberado (% del contenido declarado en la etiqueta)			
	50 mg de perlas de CBD		100 mg de perlas de CBD	
	Media	DE	Media	DE
0	0.0	0.0	0.0	0.0
10	88.9	3.1	81.3	1.3
20	91.5	2.0	90.3	1.1
30	91.4	2.0	89.2	3.3

Tabla 10. Disolución de CBD en productos PRL101, transición desde fluido gástrico simulado en condición postprandial (tampón acetato, pH 4.5) hasta fluido intestinal (SDS 0,1 M, pH 6,8)

Tiempo, min	Medio	CBD liberado (% del contenido declarado en la etiqueta)					
		Cápsula (n=3)		Perlas (n=6)			
		100 mg de CBD		50 mg de CBD		100 mg de CBD	
		Media	DE	Media	DE	Media	DE
0	Tampón acetato, pH 4.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15		0.0	0.0	0.1	0.2	0.0	0.1
30		0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
45		0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0
60		0.0	0.0	0.2	0.1	0.1	0.1
90	SDS 0.1M, pH 6.8	57.8	5.2	88.9	4.5	100.6	10.3
120		84.3	1.1				
180		89.0	0.3				

- 5 La degradación de la CBD se examinó después de la transición de los fluidos rápidos del estómago simulados (pH 1.2) a los fluidos intestinales, y después de la transición de fluidos gástricos simulados en condiciones de alimentación (pH 4.5) a los fluidos intestinales (pH 6.8 con la adición de SDS al 0,1% como surfactante) utilizando el producto PTL101 con 100mg de CBD. La conversión de CBD a THC, y otros cannabinoides, bajo exposición a un ambiente ácido está bien documentada. El THC detectado estaba por debajo del 0,1% del CBD marcado (Figura 4). No se midió ningún THC adicional. Estos estudios demostraron que las presentes formulaciones eran protectoras para el CBD, o gastrorresistentes, tanto en condiciones gástricas simuladas rápidas como de alimentación.

REIVINDICACIONES

1. Un gránulo con matriz de gelatina que comprende una cantidad predefinida de un principio activo que comprende al menos un cannabinoide sintético, semisintético o natural, un extracto de una planta de cannabis, una combinación de constituyentes de plantas de cannabis, o una combinación de ellos, en donde el principio activo comprende al menos uno de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabiciclol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabícromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), monometileter de cannabigerol (CBGM), una forma ácida de los mismos, y una combinación de los mismos.
2. El gránulo con matriz de gelatina según la reivindicación 1, caracterizado por que tiene gelatina de origen bovino o de pescado con una fuerza Bloom de 100 a 240.
3. El gránulo con matriz de gelatina según la reivindicación 1, en donde la cantidad predefinida del principio activo es de hasta el 30% (p/p).
4. El gránulo con matriz de gelatina según la reivindicación 1, que comprende al menos uno de THC y CBD.
5. Una población de gránulos con matriz de gelatina según la reivindicación 1.
6. La población según la reivindicación 5, en donde una parte de dichos gránulos con matriz de gelatina comprende THC y una parte adicional de dichos gránulos con matriz de gelatina comprende CBD.
7. La población según la reivindicación 5, en donde una porción de dichos gránulos con matriz de gelatina consiste en THC y una porción adicional de dichos gránulos con matriz de gelatina opcionalmente consiste en CBD.
8. Un método para preparar gránulos con matriz de gelatina según la reivindicación 1, comprendiendo el método:
 - (a) añadir una cantidad del principio activo a una solución de gelatina para obtener una mezcla;
 - (c) granular la mezcla en un líquido refrigerante para formar gránulos con matriz de gelatina.
9. Una forma farmacéutica de cannabinoides sólida oral que comprende una pluralidad de gránulos con matriz de gelatina según la reivindicación 1.
10. La forma farmacéutica de cannabinoides sólida oral según la reivindicación 9, en donde los gránulos con matriz de gelatina comprenden el o los mismos principios activos o una combinación de principios activos.
11. La forma farmacéutica de cannabinoides sólida oral según la reivindicación 9, donde los gránulos con matriz de gelatina tienen al menos uno de:
 - (i) un tamaño de diámetro en el intervalo de al menos 1-2 mm,
 - (ii) un peso en el intervalo de al menos 0.5-5 mg, y
 - (iii) un contenido de humedad de hasta el 15% (p/p).
12. La forma farmacéutica de cannabinoides sólida oral según la reivindicación 11, que comprende THC y/o CBD.
13. Una forma farmacéutica de cannabinoides sólida oral que comprende una pluralidad de gránulos con matriz de gelatina según la reivindicación 1, para uso en un método para tratar al menos un síntoma de una enfermedad en un sujeto que lo necesite.
14. El gránulo con matriz de gelatina según la reivindicación 1, en donde el principio activo y la gelatina están entremezclados en todo el volumen del gránulo.
15. El gránulo con matriz de gelatina según la reivindicación 14, en donde el principio activo está distribuido homogéneamente en la matriz de gelatina sólida.

40

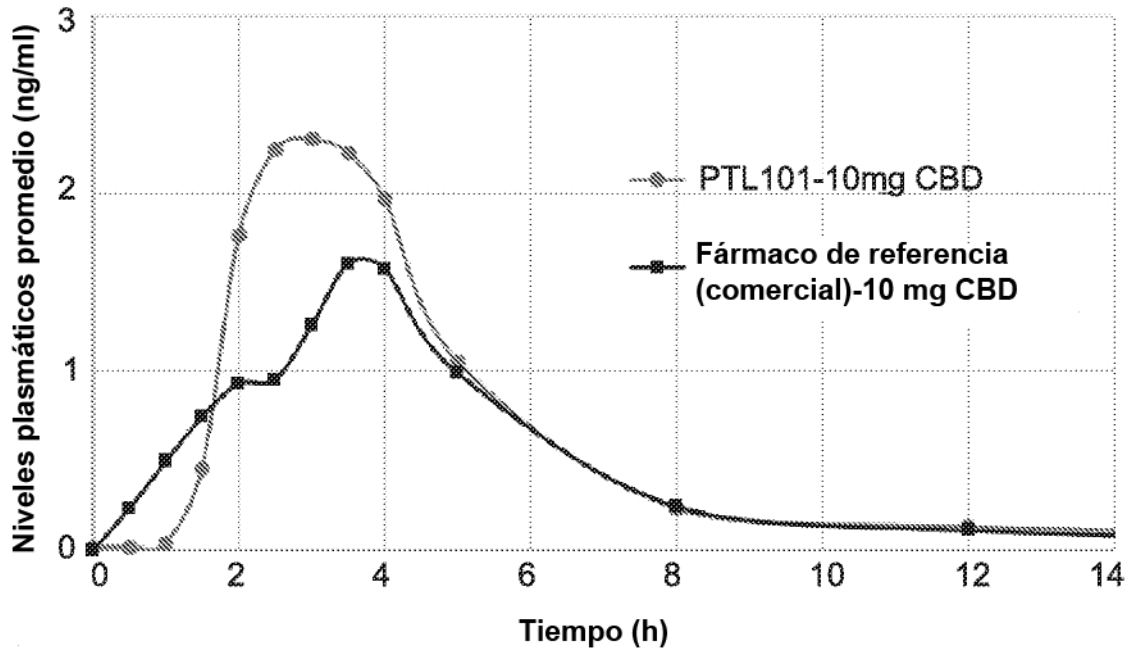


Fig. 1

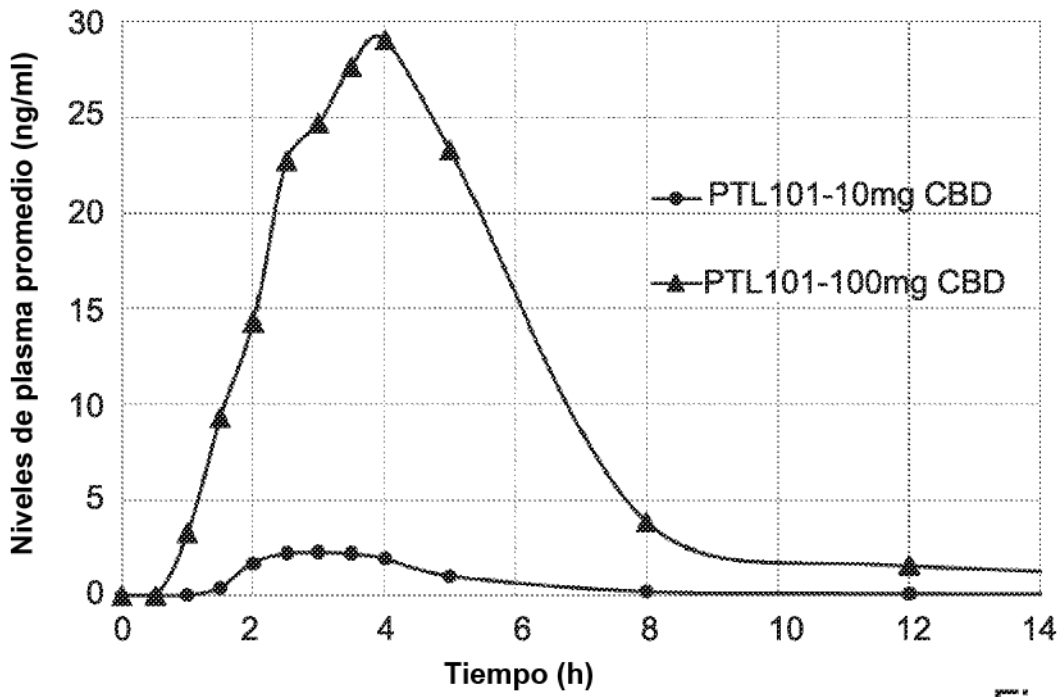


Fig. 2

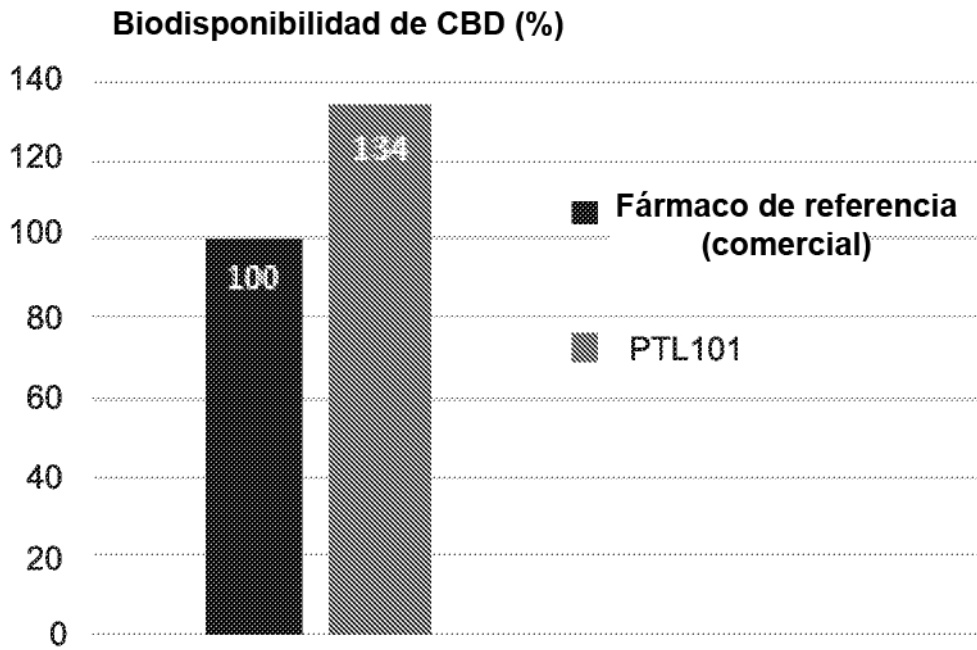
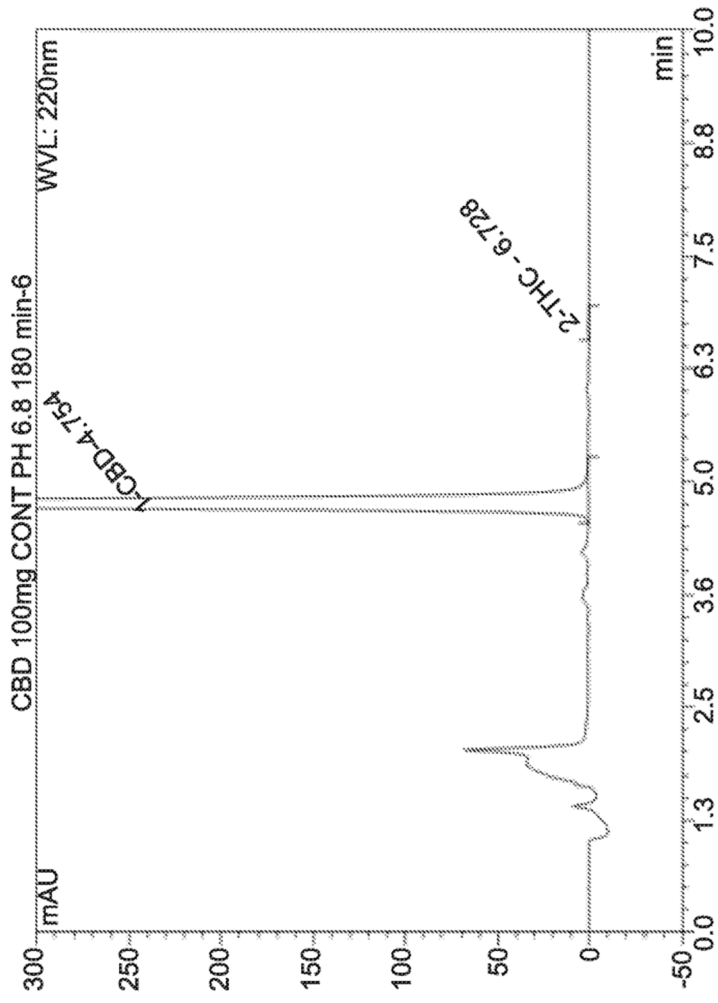


Fig. 3



Nº	Tiempo de retención min	Nombre del pico	Area mAU*min	Cantidad	Asimetría (EP)
1	4.75	CBD	72.5247	54.46	1.10
2	6.73	THC	0.0523	0.04	1.14

Fig. 4