

COMPOSICIÓN ADMINISTRABLE ORALMENTE

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención generalmente se refiere a una composición administrable oralmente, y más particularmente, a una composición administrable oralmente que comprende un producto terapéutico nanonizado.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

A pesar de los esfuerzos significativos en laboratorios académicos y comerciales, no se logran grandes avances en la formulación de péptidos o proteínas orales. Además, se avanza relativamente poco en el desarrollo de formulaciones orales seguras y efectivas de cannabinoides y sus derivados. Las principales barreras para desarrollar formulaciones orales para cannabinoides y sus derivados incluyen una permeabilidad intrínseca pobre, degradación enzimática luminal y celular, eliminación rápida e inestabilidad química en el tracto gastrointestinal (GI). Los enfoques efectivos para abordar estas barreras en las formulaciones que comprenden moléculas de fármaco orgánicas, pequeñas, no se aplican fácilmente a formulaciones que incluyen moléculas terapéuticas grandes tales como proteínas o cannabinoides.

Los científicos exploraron diversas rutas de administración de cannabinoides y sus derivados, diferentes a la inyección, que incluyen la administración oral, intranasal, rectal y vaginal para el suministro eficaz de moléculas grandes. El suministro oral e intranasal es de interés porque las membranas oral y nasal ofrecen ventajas sobre otras vías de administración. Por ejemplo, los fármacos administrados a través de estas membranas tienen un inicio de acción rápido, proporcionan niveles terapéuticos en plasma, evitan el efecto de primer paso del metabolismo hepático y evitan la exposición del fármaco al entorno GI hostil. Las ventajas adicionales incluyen un acceso fácil a los sitios de membrana que proporcionan una fácil aplicación, localización y eliminación del fármaco. Además, estas membranas proporcionan el potencial para la administración prolongada de moléculas grandes.

Las rutas de administración oral para moléculas grandes reciben mucha más atención que otras rutas administrables. En adición, al hecho de que la cavidad oral es fácilmente accesible y conveniente, las membranas orales tales como la mucosa sublingual y la mucosa bucal son relativamente permeables, y proporcionan así una fácil absorción de los fármacos administrados oralmente y, por lo tanto, una biodisponibilidad aceptable. La capacidad de las moléculas para

atravesar la mucosa oral parece relacionarse con el tamaño molecular, la solubilidad de los lípidos y la carga. Las moléculas pequeñas, de menos de 1000 daltons, parecen cruzar la mucosa con facilidad. A medida que aumenta el tamaño molecular, la permeabilidad molecular disminuye. Los compuestos solubles en lípidos son más permeables que las moléculas no solubles en lípidos. Además, las moléculas neutras o no ionizadas exhiben una mayor absorción que las moléculas cargadas.

Aunque se determinaron algunos productos potenciadores de la penetración para facilitar la administración mucosal de fármacos de moléculas grandes, muy pocos potenciadores se aprobaron para su uso en el mercado debido a la falta de un perfil de seguridad satisfactorio, disminución de la función de la barrera mucosal, deterioro del mecanismo protector de aclaramiento mucociliar y propiedades irritantes. En adición, los potenciadores de la penetración son extremadamente amargos y desagradables en el sabor. Se utilizaron varios enfoques para mejorar el sabor de los potenciadores, pero ninguno se aprobó para el consumo humano hasta la fecha.

Así, sería deseable desarrollar una formulación eficaz para el suministro de compuestos terapéuticos, por ejemplo, moléculas terapéuticas grandes tales como proteínas o cannabinoides.

SUMARIO DE LA INVENCION

Ahora se desarrolló una nueva composición que es efectiva para el suministro oral de un compuesto terapéutico grande. La composición comprende al menos un agente formador de película fisiológicamente aceptable combinado con la molécula terapéutica encapsulada en una composición micelar.

Así, en un aspecto de la invención, se proporciona una composición que comprende al menos un agente formador de película fisiológicamente aceptable combinado con un agente farmacéutico encapsulado en una mezcla micelar que comprende un compuesto formador de micelas en un solvente acuoso, un salicilato de metal alcalino y un edetato farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para preparar una composición micelar administrable oralmente que comprende un agente farmacéutico que comprende las etapas de:

i) mezclar el agente farmacéutico seleccionado en un solvente con un primer compuesto formador de micelas en una cantidad del 1 al 10 % p/p de la composición total, un salicilato de metal alcalino en una cantidad del 1 al 10 % p/p de la composición total, un edetato farmacéuticamente aceptable en una cantidad del 1 al 10 % p/p de la composición, y opcionalmente un agente isotónico, para formar micelas;

- ii) adicionar opcionalmente a la composición micelar un segundo compuesto formador de micelas en una cantidad del 1 al 10 % p/p de la composición total, y adicionar opcionalmente un tercer compuesto formador de micelas a la composición micelar en una cantidad del 1 al 10 % p/p de la composición total, en donde la cantidad total de los compuestos formadores de micelas, salicilato de metal alcalino, edetato y agente isotónico, es inferior al 50 % p/p de la composición, y mezclar vigorosamente para formar una composición micelar mixta; y
- iii) combinar la composición micelar o la composición micelar mixta con al menos un agente formador de película fisiológicamente aceptable en un solvente acuoso para formar un gel, extender el gel en una capa delgada y permitir que el gel fragüe, aplicar opcionalmente ciclos de calentamiento y enfriamiento.

Estos y otros aspectos de la invención se describen en la descripción detallada y con referencia a las siguientes figuras.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra estructuras químicas de compuestos cannabinoides.

La Figura 2 ilustra la distribución del tamaño de partícula dentro de una solución de cannabinoide nanonizada que comprende diferentes relaciones del primer y segundo compuesto formador de micelas.

La Figura 3 ilustra la distribución del tamaño de partícula dentro de una oblea que comprende la solución de cannabinoide nanonizada a diversas temperaturas.

La Figura 4 ilustra gráficamente los resultados de un análisis SEM de partículas dentro de una oblea que contiene cannabinoide nanonizado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se proporciona una composición que comprende al menos un agente formador de película fisiológicamente aceptable combinado con un agente farmacéutico encapsulado en una mezcla micelar que comprende al menos un compuesto formador de micelas en un solvente acuoso, un salicilato de metal alcalino y un edetato farmacéuticamente aceptable.

La presente composición comprende uno o más compuestos formadores de micelas. Como apreciarán los expertos en la técnica, una micela es un agregado coloidal de moléculas anfipáticas en el que las porciones hidrofílicas polares de la molécula se extienden hacia fuera mientras que las porciones hidrofóbicas no polares se extienden hacia adentro. Los ejemplos de compuestos

formadores de micelas para su uso en la presente composición incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, éteres, o ésteres de polioxietileno; alquil sulfatos de metal alcalino, por ejemplo, que comprende un alquilo de C8 a C22, preferentemente, alquilo de C12 (laurilo) y cualquier metal alcalino, por ejemplo, sodio o potasio, tal como lauril sulfato de sodio; ácidos biliares; lecitina, ácido hialurónico, sales farmacéuticamente aceptables de ácido hialurónico, octilfenoxipolietoxietanol, ácido glicólico, ácido láctico, ácido oleico, ácido linoleico, monooleína, monooleatos, monolauratos, aceite de borraja, aceite de onagra, extracto de manzanilla, extracto de pepino, mentol, trihidroxi oxo colanilglicina, glicerina, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleína, polidocanol alquil éteres, quenodesoxicolato, desoxicolato y mezclas de estos.

Como se usa en la presente descripción, el término "éteres de polioxietileno" (también denominados polietilenglicoles) incluye, pero no se limita a, cualquiera de varios polímeros de condensación de etilenglicol, por ejemplo, $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)$, $\text{CH}_2\text{OH}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)$, $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)$ u $\text{OH}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)$ con pesos moleculares promedio de 200 a 6000. Son adecuados, además, los alcoholes y ésteres de polioxietileno. Los ejemplos de compuestos adecuados incluyen compuestos BrijTM, es decir, BrijTM 30, 52, 56, 58, 72, 76, 700, 721, 92, 93, 96, 97, 98, 99, etc. Se prefieren éteres de polioxietileno, y con la máxima preferencia polioxietileno 9-lauril éter.

Los ejemplos de ácidos biliares para usar en la presente composición incluyen, pero no se limitan a, ácido cólico, derivados de ácido cólico tales como ácido desoxicólico, glicocólico, quenodesoxicólico, taurocólico, glicodesoxicólico y taurodesoxicólico, sales de estos y mezclas de estos. Una sal de ácido biliar preferida para su uso es el glicocolato de sodio.

Los ejemplos de lecitina incluyen, Phospholipon-HTM fosfolípido saturado, Phospholipon-GTM fosfolípido insaturado, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, esfingomiolina, fosfatidiletanolamina, cefalina y lisolecitina.

En una modalidad, se proporciona una composición micelar mixta que comprende un agente farmacéutico encapsulado en una mezcla de micelas, en donde las micelas se forman por al menos dos compuestos formadores de micelas diferentes en un solvente acuoso, cada micela comprende uno o más compuestos formadores de micelas. En dicha composición micelar mixta, estarán presentes al menos dos micelas diferentes. Así, un primer compuesto formador de micelas puede comprender un alquilsulfato de metal alcalino para formar un primer agente farmacéutico encapsulado en micelas, y el segundo compuesto formador de micelas puede comprender un éter de polioxietileno para formar un segundo agente farmacéutico encapsulado en micelas. Una o ambas de estas micelas pueden incluir un compuesto formador de micelas adicional, un ácido biliar

u otro compuesto formador de micelas, para producir una primera y una segunda micelas que comprendan una combinación diferente de compuestos formadores de micelas.

La presente composición micelar comprende una cantidad de cada uno de los uno o más compuestos formadores de micelas de aproximadamente 0.1 y 30 % p/p de la composición total, por ejemplo, del 1 al 10 % p/p de la formulación total y, preferentemente, 2-5 % p/p de la composición total.

Para ayudar en la formación de micelas, la composición comprende adicionalmente un edetato farmacéuticamente aceptable (una sal de ácido etilendiaminotetraacético) en una concentración de aproximadamente 1 a 10 % p/p de la composición total, y al menos un salicilato de metal alcalino en una concentración de 1 a 10 % p/p de la composición total. En una modalidad, el edetato puede ser un edetato de metal alcalino y, preferentemente, el edetato de metal alcalino se selecciona del grupo que consiste en edetato de disodio, edetato de dipotasio y combinaciones de estos. En una modalidad, el salicilato de metal alcalino es salicilato de sodio. En otras modalidades, los compuestos formadores de micelas, el edetato y el salicilato de metal alcalino están cada uno en una concentración de 2 a 5 % p/p de la composición total.

La composición puede comprender opcionalmente, además, un agente isotónico para estabilizar las micelas en solución. Los ejemplos de agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sacáridos tales como sorbitol y manitol; alcoholes polihídricos tales como glicerina, poliglicerina, propilenglicol y similares; y fosfato de sodio dibásico. Preferentemente, el agente isotónico es glicerina. La glicerina puede funcionar tanto como un compuesto formador de micelas como un agente isotónico. El fosfato de sodio dibásico funciona como un agente isotónico y antibacteriano. La concentración del agente isotónico, si se usa, está entre aproximadamente 0.1 y 30 % en peso de la composición total.

Las micelas de la presente composición generalmente proporcionan la nanonización del agente farmacéutico, y tienen un tamaño dentro del intervalo de aproximadamente 1 a 1000 nm (nanómetros), preferentemente, de un tamaño dentro del intervalo de aproximadamente 10 a 500 nm, y con mayor preferencia de un tamaño en el intervalo de 10-100 nm.

La composición no se restringe particularmente con respecto al agente farmacéutico. Ventajosamente, el agente farmacéutico es un agente farmacéutico macromolecular que tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 1 kDa, preferentemente, en el intervalo de aproximadamente 1 a 2000 kDa. Los ejemplos de agentes farmacéuticos que pueden incorporarse en la presente composición incluyen, pero se limitan a:

- agentes farmacéuticos basados en proteínas tales como insulina, heparina, heparina de bajo peso molecular, hirulog, hirugen, huridina, interferones, interleucinas, citocinas, anticuerpos mono y policlonales, inmunoglobulinas, agentes quimioterapéuticos, vacunas, glicoproteínas, toxoides bacterianos, hormonas, calcitoninas, factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento similar a insulina (IGF), péptidos similares al glucagón (GLP-1), antibióticos de moléculas grandes, compuestos trombolíticos basados en proteínas, eritropoyetina e inhibidores de plaquetas;
- agentes farmacéuticos basados en ácidos nucleicos tales como ADN, ARN, agentes terapéuticos génicos y oligonucleótidos antisentido.
- agentes antimicrobianos, tales como triclosan, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de domifeno, sales de amonio cuaternario, compuestos de cinc, sanguinarina, fluoruros, alexidina, octonidina, EDTA, y similares;
- fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, paracetamol, ibuprofeno, ketoprofeno, diflunisal, fenoprofeno cálcico, naproxeno, tolmetina sódica, indometacina, y similares;
- antitusivos, tales como benzonatato, edisilato de caramifeno, mentol, hidrobromuro de dextrometorfano, hidroclicloruro de clorfedanol, y similares;
- descongestivos, tales como clorhidrato de pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, sulfato de pseudoefedrina, y similares;
- antihistamínicos, como maleato de bromofeniramina, maleato de clorfeniramina, maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, maleato de dexclorfeniramina, hidroclicloruro de difenhidramina, hidroclicloruro de difenilpiramina, maleato de azatadina, citrato de difenhidramina, succinato de doxilamina, clorhidrato de prometazina, maleato de pirilamina, citrato de tripelenamina, hidroclicloruro de triprolidina, acrivastina, loratadina, bromfeniramina, dexbromfeniramina, y similares;
- expectorantes, tales como guaifenesina, ipecacuana, yoduro de potasio, terpina;
- antidiarreicos, tales como loperamida, y similares;
- H₂-antagonistas, tales como famotidina, ranitidina, y similares;
- inhibidores de la bomba de protones, tales como omeprazol y lansoprazol;
- depresores no selectivos del CNS, tales como alcoholes alifáticos, barbitúricos y similares;
- estimulantes no selectivos del CNS tales como cafeína, nicotina, esticnina, picrotoxina, pentilentetrazol y similares;

- fármacos que modifican selectivamente la función del CNS tales como fenidiantoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, etosuximida, metsuximida, fensuximida, trimetadiona, diazepam, benzodiazepinas, fenacemida, feneturida, acetazolamida, sultiana, bromuro, y similares;
- fármacos antiparkinsonianos tales como levodopa, amantadina y similares;
- analgésicos antipiréticos tales como salicilatos, fenilbutazona, indometacina, fenacetina y similares;
- fármacos psicofarmacológicos tales como clorpromazina, metotrimeprazina, haloperidol, clozapina, reserpina, imipramina, tranilcipromina, fenelzina, litio y similares;
- hipnóticos, sedantes, antiepilépticos, agentes despertadores;
- vitaminas y minerales;
- aminoácidos y péptidos;
- citrato de sildenafil;
- medicamentos antidiabéticos, por ejemplo, agentes secretadores de insulina, metformina, gliburida, estimuladores de insulina, metabolizadores de grasas, metabolizadores de carbohidratos, insulina, agentes reductores del colesterol como estatinas, etc.
- analgésicos opioides tales como alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, cocaína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfan, levorfanol, levofenacillmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, diamorfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opium, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfan, phenazocine, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tramadol, tilidina, mu-agonistas/antagonistas mixtos, combinaciones mu-antagonistas, mezclas de cualquiera de los anteriores, y similares. El analgésico opioide puede estar en forma de base libre, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o en forma de un complejo farmacéuticamente aceptable; y
- cannabinoides.

El término "cannabinoide" se usa en la presente descripción para referirse a una clase de diversos compuestos químicos que actúan sobre receptores cannabinoides en células que reprimen la

liberación de neurotransmisores en el cerebro. Los cannabinoides incluyen endocannabinoides (producidos naturalmente en el cuerpo por humanos y animales, tales como araquidonoil-etanolamida (anandamida), 2-araquidonoil glicerol (2-AG) y araquidonil gliceril éter (noladin éter), los fitocannabinoides (que se encuentran en el cannabis y algunas otras plantas), cannabinoides sintéticos (fabricados artificialmente) y derivados y análogos funcionalmente equivalentes de cualquiera de estos. Los ejemplos de cannabinoides incluyen, pero no se limitan a, cannabidiol (CBD), ácido de cannabidiol (CBDA), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), ácido de cannabigerol (CBGA), cannabidivarina (CBDV), ácido de cannabidivarina (CBDVA), cannabinovarina (CBNV), cannabigerovarina (CBGV), cannabicromeno (CBC), naftoilindoles como JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-200, JWH-081, 4-metil-JWH-073, JWH-015, JWH-122, JWH-220, JWH-019, JWH-007; fenilacetilindoles tales como JWH-250 y JWH-203; benzoilindoles tales como RCS-4, AM-694 y WIN 48,098; ciclohexilfenoles tales como CP 47,497-C8 y CP 47,497; y HU-210. La Figura 1 ilustra las estructuras químicas de varios de estos compuestos. Los cannabinoides incluyen, además, tetrahidrocannabinoides y análogos de estos, a saber, delta-9 tetrahidrocannabinol (THC) y compuestos funcionalmente equivalentes, que incluyen análogos y derivados de estos tales como delta-8 tetrahidrocannabinol (D8-THC), ácido de tetrahidrocannabinol (THCA), tetrahidrocannabivarina (THCV), ácido de tetrahidrocannabivarina (THCVA), nabilona, rimonabant (SR141716), JWH-018, JWH-073, CP-55940, dimetilheptilpirán, HU-210, HU-331, SR144528, WIN 55,212-2, JWH-133, levonantradol y AM-2201. El término "funcionalmente equivalente" en lo que se refiere a análogos y derivados de un cannabinoide se refiere a compuestos que exhiben el mismo o similar efecto terapéutico, por ejemplo, al menos aproximadamente el 50 % de la actividad del cannabinoide del que se deriva. Los cannabinoides pueden extraerse de la planta de cannabis mediante el uso de métodos bien establecidos en la técnica. Muchos de los cannabinoides pueden prepararse, además, mediante el uso de métodos estándar de síntesis química. Algunos de estos compuestos están, además, disponibles comercialmente.

Como entenderá un experto en la técnica, el agente farmacéutico puede proporcionarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que conserva la actividad biológica deseada del compuesto original y no imparte ningún efecto toxicológico indeseado (ver, *por ejemplo*, Berge, S.M. y otros. (1977) *J. Pharm. Sci.* **66**:1-19). Los ejemplos de tales sales incluyen sales de adición ácidas y sales de adición básicas. Las sales de adición ácidas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos no tóxicos, tales como ácido

clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, hidroyódico, fosforoso y similares, así como los derivados de ácidos orgánicos no tóxicos tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanoicos fenil sustituidos, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos y similares. Las sales de adición básicas incluyen las derivadas de metales alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, así como también de aminas orgánicas no tóxicas, tales como N,N'-dibenciletilendiamina, N-metilglucamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, procaina y similares. Otras sales incluyen sulfato, citrato, fosfato y tartrato. Los ejemplos de sales opioides incluyen clorhidrato de morfina, sulfato de morfina y citrato de fentanilo.

La cantidad de agente farmacéutico en la presente composición micelar variará con el agente farmacéutico particular seleccionado, y el modo de administración previsto, entre otros factores. Típicamente, la presente composición micelar comprenderá el agente farmacéutico seleccionado en una cantidad entre aproximadamente 0.1 y 30 % p/p de la composición total, con mayor preferencia en una cantidad entre aproximadamente 0.1 y 10 % p/p de la composición total.

La presente composición micelar se prepara mediante:

- i) mezclar el agente farmacéutico seleccionado en un solvente con un primer compuesto formador de micelas en una cantidad del 1 al 10 % p/p de la composición total, un salicilato de metal alcalino en una cantidad del 1 al 10 % p/p de la composición total, un edetato farmacéuticamente aceptable en una cantidad del 1 al 10 % p/p de la composición, y opcionalmente un agente isotónico, para formar micelas; y
- ii) adicionar opcionalmente a la composición micelar un segundo compuesto formador de micelas en una cantidad del 1 al 10 % p/p de la composición total, y adicionar opcionalmente un tercer compuesto formador de micelas en una cantidad del 1 al 10 % p/p de la composición total, y mezclar vigorosamente para formar una composición micelar mixta, en donde la cantidad total de compuestos formadores de micelas, salicilato de metal alcalino, edetato y agente isotónico, es menor que 50 % p/p de la composición.

En una modalidad, el primer compuesto formador de micelas se selecciona del grupo que consiste en un alcohol, éster o éter de polioxietileno; un alquil sulfato de metal alcalino; un ácido biliar; y mezclas de estos; y el segundo compuesto formador de micelas se selecciona del grupo que consiste en lecitina, ácido hialurónico, sales farmacéuticamente aceptables de ácido hialurónico, octilfenoxipolietoxietanol, ácido glicólico, ácido láctico, extracto de manzanilla, extracto de

pepino, ácido oleico, ácido linolénico, aceite de borraja, aceite de onagra, trihidroxi oxo colanilglicina, glicerina, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleína y mezclas de estos.

En otra modalidad, el tercer compuesto formador de micelas se selecciona del grupo que consiste en lecitina, ácido hialurónico, sales farmacéuticamente aceptables de ácido hialurónico, octilfenoxipolietoxietanol, ácido glicólico, ácido láctico, extracto de manzanilla, extracto de pepino, ácido oleico, ácido linolénico, aceite de borraja, aceite de onagra, trihidroxi oxo colanilglicina, glicerina, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleína y mezclas de estos, y es diferente del segundo compuesto formador de micelas.

En otra modalidad, el primer compuesto formador de micelas es un alquil sulfato de metal alcalino, y el segundo compuesto formador de micelas es una mezcla de un polioxietilenéter y una sal biliar. En otra modalidad, el primer compuesto formador de micelas es una mezcla de un alquil sulfato de metal alcalino y un éter de polioxietileno, y el segundo compuesto formador de micelas es un ácido biliar o una sal de este.

En otras modalidades, los compuestos formadores de micelas primero y segundo son, respectivamente, hialuronato sódico y phospholipon-H, o phospholipon-H y ácido glicólico, o hialuronato de sodio y lecitina.

En otra modalidad más, los tres compuestos formadores de micelas son trihidroxi oxo colanil glicina, polioxietilén éter y lecitina; o trihidroxi oxo colanil glicina, desoxicolato y glicerina; o polidocanol 9 lauril éter, polilisina y trioleína.

La composición micelar comprende un solvente farmacéuticamente aceptable, es decir, un solvente no tóxico que es adecuado para la administración a un mamífero sin efectos adversos inaceptables. El solvente puede ser un solvente acuoso o no acuoso. Un solvente preferido es agua. Otros solventes adecuados incluyen soluciones de alcohol, especialmente etanol. Una combinación de agua y etanol es útil si la composición se va a formular con un propelente para la administración en forma de aerosol. El solvente comprende el resto de la composición para dar un rendimiento del 100 % p/p. Una porción del solvente puede usarse inicialmente para solubilizar el agente farmacéutico antes de la adición de los compuestos formadores de micelas. La composición micelar resultante tiene un pH en el intervalo de 5 a 8 y, preferentemente, un pH entre aproximadamente 6.0 y 7.0. Como apreciará un experto en la técnica, el pH puede ajustarse hacia arriba o hacia abajo mediante la adición de una base (por ejemplo, hidróxido de sodio) o ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) adecuado, respectivamente.

La composición micelar puede contener opcionalmente un estabilizador y/o un conservante. Los compuestos fenólicos, es decir, los compuestos que comprenden uno o más grupos hidroxilo en un anillo de bencilo, son particularmente adecuados para este fin, ya que no solo estabilizan la composición, sino que, además, protegen contra el crecimiento bacteriano y mejoran la absorción de la composición. Los compuestos fenólicos preferidos incluyen fenol y metilfenol (también conocido como m-cresol), y mezclas de estos.

La composición micelar puede comprender, además, uno o más de los siguientes aditivos adicionales: sales inorgánicas, antioxidantes, inhibidores de proteasa, colorantes y agentes saborizantes. Los ejemplos no limitantes de sales inorgánicas incluyen sales de sodio, potasio, calcio y cinc, especialmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de cinc y bicarbonato de sodio. Los ejemplos de antioxidantes incluyen tocoferol, mesilato de deteroxima, metilparabeno, etilparabeno, ácido ascórbico y mezclas de estos. Los ejemplos de inhibidores de proteasa incluyen, pero no se limitan a, derivados de bacitracina y bacitracina tales como bacitracina, disalicilatos de metileno, tripsina de soja y aprotinina. Los ejemplos de agentes saborizantes incluyen mentol, sorbitol y sabores de frutas. Tales aditivos adicionales pueden comprender entre aproximadamente 0.1 y 5 % p/p de la composición. La bacitracina y sus derivados comprenden, preferentemente, entre 1.5 y 2 % p/p de la composición total, mientras que la tripsina y la aprotinina de soja comprenden, preferentemente, entre aproximadamente 1 y 2 % p/p de la composición total. Durante el proceso de preparación de la composición micelar, los aditivos adicionales pueden adicionarse con el primero o el segundo compuesto formador de micelas.

Las composiciones micelares de la presente invención pueden almacenarse a temperatura ambiente o inferior. El almacenamiento de la composición a 4 °C o menos es preferible para evitar la degradación del agente farmacéutico y, por lo tanto, para proporcionar una vida útil prolongada.

La presente composición puede formularse para la administración por una ruta de administración deseada seleccionada de rutas parentales tales como intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea, espinal, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, transtraqueal, subcuticular, intraarticular, subcapsular, inyección e infusión subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal; y rutas no parentales tales como rutas de administración tópica, epidérmica o mucosal, por ejemplo, intranasalmente, oralmente, vaginalmente, rectalmente, sublingualmente, transdérmicamente o tópicamente.

En una modalidad, la composición se proporciona en forma de una formulación administrable oralmente que se disuelve rápidamente. Las membranas mucosas de la boca contienen una membrana protectora delgada a través de la cual las micelas que contienen el agente farmacéutico de la presente composición pueden atravesar fácilmente ya que son generalmente más pequeñas que los poros de la membrana. Las membranas mucosales se componen de muchos vasos sanguíneos superficiales en contacto directo con la circulación. Así, la absorción de las micelas en la presente formulación en la mucosa oral permite una absorción rápida en la corriente sanguínea, por ejemplo, dentro de aproximadamente 5-7 minutos después de tomar la dosis.

La formulación administrable oralmente puede comprender al menos un agente formador de película fisiológicamente aceptable tal como pululano, metil celulosa, etil celulosa, carboximetil celulosa sódica, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa, polivinil pirrolidona, polímeros de ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, polímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido acrílico, poliacrilamidas, óxidos de polialquileno, carragenano, alcohol de polivinilo, alginato de sodio, polietilenglicol, ácido poliacrílico, glicolida, polilactida, copolímero de metilmetacrilato, polímero de carboxivinilo, amilosa, almidón con alto contenido de amilosa, almidón con alto contenido de amilosa hidroxipropilado, ácido algínico, almidón de guisante, dextrina, pectina, quitina, quitosano, levan, elsinan y mezclas de estos. Pueden adicionarse agentes formadores de película secundarios a la formulación para optimizar las características de la oblea tales como resistencia a la tracción, estabilidad, flexibilidad y fragilidad que incluyen agentes tales como goma xantana, goma de tragacanto, goma guar, goma de algarrobo, goma de acacia, goma arábiga, colágeno, gelatina, zeína, gluten, aislado de proteína de soja, aislado de proteína de suero, caseína y mezclas de estos. Generalmente, la oblea comprende de 5 a aproximadamente 80 % en peso de uno o más agentes formadores de película.

En una modalidad, la formulación administrable oralmente comprende al menos de aproximadamente 30 a aproximadamente 80 % en peso del agente formador de película, tal como pululano, o una mezcla de pululano con uno o más agentes formadores de película tales como alcohol polivinílico, carragenano, goma guar, goma xantana y goma de algarrobo. En una modalidad, la formulación comprende PEG en una cantidad de menos de aproximadamente 5 % en peso.

En otra modalidad, la formulación administrable oralmente comprende una mezcla de carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilcelulosa o metilcelulosa como agentes formadores de

película. La relación de carboximetilcelulosa sódica a hidroxipropilcelulosa (o metilcelulosa) usada para preparar la formulación se elige para producir el tiempo de disolución y la sensación en la boca deseados de la película y para impartir adicionalmente características de manejo del producto aceptables. Aunque sin desear atarse a la teoría, se cree que la carboximetilcelulosa imparte facilidad de disolución en la boca y una sensación en la boca robusta, mientras que la hidroxipropilcelulosa (o metilcelulosa) imparte una resistencia mecánica mejorada, particularmente una resistencia al desgarro mejorada. La formulación puede incluir de aproximadamente 5 % en peso a 75 % en peso, particularmente de aproximadamente 15 a 50 % en peso, basado en el peso de la formulación de carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilcelulosa (o metilcelulosa). Las cantidades ejemplares de carboximetilcelulosa sódica varían desde aproximadamente 7 hasta 40 % en peso y las cantidades ejemplares de hidroxipropilmetilcelulosa varían desde 3.5 hasta 14 % en peso. Las cantidades ilustrativas de hidroxipropil celulosa varían de aproximadamente 10 a 40 % en peso. La pectina puede combinarse, además, con carboximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa o metilcelulosa en una cantidad que varía de aproximadamente 4 a 25 % en peso.

La formulación oralmente administrable puede incluir, además, uno o más adyuvantes seleccionados del grupo que consiste en: un agente plastificante, un agente saborizante, un agente precipitante de azufre, un agente estimulante de saliva, un agente refrescante, un agente surfactante, un agente estabilizante, un agente emulsionante, un agente espesante, un agente aglutinante, un agente colorante, un edulcorante, agente aromatizante, agente de sensación refrescante, bloqueador del receptor del gusto y una fragancia.

Ejemplos de edulcorantes incluyen dextrosa, lactosa, fructosa, manitol, sacarosa, trehalosa, sucralosa, xilitol, manitol, aspartamo, sacarina, sorbitol, sacarina sódica, ciclamato sódico, acesulfamo, miel, isomalt, maltodextrina, dextrina, dextratos y mezclas de estos. Los edulcorantes particularmente preferidos incluyen isomalt, sucralosa, aspartamo, sacarina, acesulfamo o mezclas de estos. En una modalidad, isomalt se usa como un edulcorante adjunto para un edulcorante primario, particularmente un edulcorante primario seleccionado de uno o más de sucralosa, aspartamo, sacarina y acesulfamo. Ejemplos de agentes saborizantes incluyen mentol y sorbitol.

La formulación administrable oralmente puede incluir un agente antimicrobiano. En una modalidad, la formulación comprende uno o más aceites esenciales que confieren propiedades antimicrobianas. Preferentemente, la cantidad de un aceite esencial seleccionado para usar en la formulación es suficiente para proporcionar eficacia antimicrobiana sin cambiar las características físicas de la oblea, por ejemplo, una cantidad que varía de 0.01 a 15 % en peso. Generalmente, un

aceite tal como timol, salicilato de metilo y/o eucaliptol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 4 % en peso de la formulación, preferentemente, de aproximadamente 0.50 a aproximadamente 3.0 % en peso de la formulación, e incluso con mayor preferencia de aproximadamente 0.70 a aproximadamente 2.0 % en peso de la formulación. Se puede adicionar mentol en una cantidad que varía de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 15 % en peso de la formulación, preferentemente, de aproximadamente 2.0 a aproximadamente 10 % en peso, y aún con mayor preferencia de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 % en peso de la formulación. La cantidad apropiada de un aceite antimicrobiano seleccionado en la formulación puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica, y puede exceder las cantidades anteriores.

La formulación oral puede incluir un antioxidante que se selecciona del grupo que consiste en tocoferol, mesilato de deteroxima, metilparabeno, etilparabeno, ácido ascórbico y mezclas de estos. Un antioxidante preferido es el tocoferol.

La formulación oral puede incluir un inhibidor de proteasa tal como bacitracina, tripsina de soja, aprotinina y derivados de bacitracina, por ejemplo, metilen disalicilato de bacitracina.

Los agentes estimulantes de la saliva pueden adicionarse a la formulación oral de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos de agentes estimulantes de la saliva incluyen ácidos alimenticios tales como ácidos cítrico, láctico, málico, succínico, ascórbico, adípico, fumárico y tartárico. Los ácidos alimenticios preferidos son ácidos cítrico, málico y ascórbico. La cantidad de agentes estimulantes de la saliva adecuados para su inclusión en la presente formulación pueden variar de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 12 % en peso, preferentemente, de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso.

Pueden incluirse agentes plastificantes en la formulación oral para lograr la flexibilidad deseada y las propiedades de liberación del molde. Los agentes plastificantes adecuados incluyen, por ejemplo, triacetina, monoacetina y diacetina. Puede adicionarse agente plastificante a la formulación en una cantidad que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 20 % en peso, preferentemente, de aproximadamente 0 a aproximadamente 2 % en peso de la formulación.

Pueden adicionarse agentes refrescantes a la formulación para aumentar el punto de ebullición del gel y evitar así la formación de burbujas. Un ejemplo de un agente de enfriamiento que puede adicionarse a la formulación es monomentil succinato, en una cantidad que varía de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 2.0 % en peso, preferentemente, de aproximadamente

0.2 a aproximadamente 0.4 % en peso de la formulación. Otros agentes de enfriamiento adecuados incluyen WS3, WS23, Ultracool II y similares.

Para proporcionar la formulación oral en forma masticable, se adicionan goma guar, acacia en polvo, carragenina, cera de abejas y goma xantana en una cantidad adecuada.

Pueden aplicarse diversos métodos para preparar tal formulación administrable oralmente, que incluyen el método descrito en la patente de los EE. UU. núm. 8623401, cuyos contenidos se incorporan como referencia en la presente descripción. Generalmente, los agentes formadores de película seleccionados se disuelven en una solución acuosa con la presente composición micelar que contiene el agente farmacéutico, que incluye cualquier adyuvante deseado, para formar un gel. El gel se conforma después en una capa delgada y se expone a una pluralidad de ciclos de calentamiento y/o de enfriamiento, por ejemplo, durante un período de no más de aproximadamente 3 minutos, para dar como resultado un producto que puede conformarse en formas de dosificación adecuadas, tales como obleas. La oblea generalmente muestra una tasa de disolución muy alta, por ejemplo, una tasa de disolución de al menos aproximadamente 2 miligramos/segundo, en un ambiente acuoso. Debido a su alta velocidad de disolución, la oblea muestra en consecuencia una velocidad de suministro del fármaco muy deseable, es decir, $T_{\text{máx}}$, la cantidad de tiempo después de la administración de la oblea para que el fármaco que contiene alcance su concentración en plasma máxima. Por ejemplo, $T_{\text{máx}}$ para el suministro de la presente composición micelar puede ser de aproximadamente 10 minutos y, preferentemente, de menos de 10 minutos, por ejemplo, 8 minutos o menos.

En otra modalidad, puede prepararse una oblea administrable oralmente mediante la disolución del (de los) agente(s) formador(es) de película seleccionado(s) en una solución acuosa en combinación con la presente composición micelar que contiene el agente farmacéutico y cualquier adyuvante deseado, con agitación y calor, para formar un gel. El gel se extiende después como una capa delgada, por ejemplo, de aproximadamente 10 micras o menos, y se deja enfriar. Las obleas pueden después formarse a partir de ellas.

En otra modalidad, la presente composición micelar puede formularse para la aplicación tópica como una crema, loción o pomada. Para tal aplicación tópica, la composición puede incluir una base apropiada tal como una base de triglicéridos. Tales cremas, lociones y ungüentos pueden contener, además, un agente tensioactivo y otros aditivos cosméticos tales como suavizantes de la piel (por ejemplo, aloe vera) y similares así como fragancias. Como apreciará un experto en la técnica, una formulación tópica puede administrarse, además, a través de un parche transdérmico,

vendaje o tela. Pueden prepararse, además, formulaciones en aerosol, por ejemplo, para la administración nasal, en las que se usan adyuvantes propelentes adecuados. Las composiciones de la presente invención pueden administrarse, además, como un bolo, electuario, o pasta. Se abarcan, además, las composiciones para la administración mucosal, incluida la administración oral, nasal, rectal o vaginal para el tratamiento de infecciones que afectan estas áreas. Tales composiciones generalmente incluyen uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio, un salicilato u otros vehículos adecuados. Otros adyuvantes, tales como conservantes, agentes antimicrobianos y similares, pueden adicionarse, además, a la composición micelar independientemente de cómo se va a administrar lo que, por ejemplo, puede ayudar a prolongar la vida útil de esta.

Las formulaciones tópicas pueden prepararse mediante la combinación de la presente composición micelar con uno o más vehículos transcutáneos seleccionados del grupo que consiste en agua, alcoholes de cadena corta de carbono tales como alcohol ter-butílico, 1,3-butanodiol, ter-amil alcohol, 3-metil-3-pentanol, etclorvinol, 1-octanol (alcohol caprílico), alcohol pelargónico (1-nonanol), 1-decanol (alcohol decílico, alcohol cáprico), undecil alcohol (1-undecanol, undecanol, hendecanol), lauril alcohol (dodecanol, 1-dodecanol), alcohol tridecilo (1-tridecanol, tridecanol, isotridecanol), miristil alcohol (1-tetradecanol), pentadecil alcohol (1-pentadecanol, pentadecanol), cetil alcohol (1-hexadecanol), palmitoil alcohol (cis-9-hexadecen-1-ol), heptadecil alcohol (1-n-heptadecanol, heptadecanol), estearil alcohol (1-octadecanol), nonadecil alcohol (1-nonadecanol), alcohol araquidílico (1-eicosanol), alcohol heneicosílico (1-heneicosanol), alcohol behenílico (1-docosanol), alcohol erucílico (cis-13-docosen-1-ol), alcohol lignocerílico (1-tetracosanol), ceril alcohol (1-hexacosanol), 1-heptacosanol, montanil alcohol, cluitil alcohol o 1-octacosanol, 1-nonacosanol y alcohol mirílico, alcohol melisílico o 1-triacontanol o glicerol; dimetilsulfoxido y sus derivados; agentes formadores de película como se describe anteriormente, tensioactivo tal como un edidato de metal alcalino, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, polioxietilen lauril éter y derivados; emulsionantes tales como lauril sulfato de sodio, estearato de polioxietileno (40), ácido esteárico y lecitina; agentes antiinflamatorios tales como niacinamida; agentes acondicionadores/suavizantes de la piel y emolientes tales como aloe vera, ácido linoleico, vitamina E y el acetato de esta, y crodamol sts; potenciadores de la absorción tales como compuestos de polioxietileno y/o derivados; agentes antimicrobianos; conservantes y estabilizadores (tales como fenoxietanol) y excipientes tales como polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerina, aceites tales como aceite mineral, aceite de oliva, aceite de sésamo,

aceite de ricino y similares, y mezclas de estos. Como apreciará un experto en la técnica, la formulación tópica puede incluir adyuvantes y excipientes adicionales que mejoran la utilidad de la formulación para uso tópico.

Los componentes de la formulación tópica pueden combinarse con la composición micelar en fases para dar como resultado una formulación adecuada para la administración tópica. Por ejemplo, una primera fase (fase A) que incluye vehículos transcutáneos tales como agua y/o un alcohol, un emulsionante (por ejemplo, un edidato de metal alcalino o lauril sulfato de sodio), y agentes de la piel (por ejemplo, compuestos de aloe) puede combinarse. Una segunda fase (fase B) puede incluir un vehículo (por ejemplo, alcohol), aceites, potenciador de la absorción y/o emoliente. Las fases adicionales pueden incluir otros adyuvantes adecuados que incluyen surfactantes, emolientes, potenciadores de la absorción, aceites, agentes antiinflamatorios, agentes para la piel, estabilizantes y agentes antimicrobianos (por ejemplo, germicidas, biocidas y similares, tales como diocidas). Así, una primera fase adicional puede incluir uno o más agentes para la piel (por ejemplo, ácido linoleico, compuestos de acetato), aceites y potenciadores de la absorción; una segunda fase adicional puede incluir uno o más emulsionantes, fosfolípidos y potenciadores de la absorción; y otra fase adicional puede incluir uno o más agentes antimicrobianos y estabilizadores.

El vehículo transcutáneo o la mezcla de vehículos está presente en la formulación tópica en una cantidad de hasta aproximadamente 50-60 % en peso de la formulación. Otros componentes están presentes en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1-10 % en peso; sin embargo, como un experto en la técnica apreciará las cantidades de tales otros componentes fuera de este intervalo también es aceptable, particularmente si existe una combinación de componentes similares, por ejemplo, dos o más surfactantes, dos o más emolientes, dos o más agentes para la piel, etc.

Las modalidades de la invención se describen en los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como limitantes.

Ejemplo 1 - Preparación de obleas nanonizadas

En un vaso de precipitados de vidrio de 250 ml de capacidad, se adicionaron 5 g de lauril sulfato de sodio, 5 g de salicilato de sodio y 2.5 g de edetato. El vaso de precipitados se colocó en una placa caliente con un agitador magnético. A esta mezcla de polvo seco se adicionaron 100 ml de agua destilada y la mezcla se agitó, mediante el uso de la barra de agitación magnética, a velocidad media hasta que se disolvió todo el polvo. Esta solución tampón se almacenó en un frasco de vidrio limpio a temperatura ambiente (pH 6.5).

Después se preparó una solución de mentol al 2 % a partir de 100 mg de cristales de mentol, disueltos en 5 ml de etanol. A esta solución se adicionaron 5 mg de colorante azul FD &C. La solución se agitó durante 10 minutos y se almacenó en una botella de vidrio a temperatura ambiente.

Después se preparó una solución mixta de cannabinoides micelares en un vaso de precipitados de vidrio de 50 ml, en el que se colocaron 100 mg de fosfatidilcolina (Sigma, tipo I-EH, hidrogenado). A este polvo se adicionaron 10 ml de alcohol isopropílico. La mezcla se agitó a alta velocidad (1000 rpm) durante aproximadamente 10 minutos para asegurar la disolución completa de la fosfatidilcolina. A esta solución se adicionó la solución de cannabinoides (THC 5 % + CBD 5 % en una mezcla 50:50 de agua y etanol) (30 % en peso) muy lentamente, gota a gota, mediante el uso de un gotero de vidrio, con agitación continua a alta velocidad. La solución se agitó continuamente durante otros 30 minutos a alta velocidad para asegurar una distribución uniforme del tamaño de partícula micelar. A esta solución se adicionó 1 ml de solución de mentol al 2 % y solución de colorante. La solución semiclara, translúcida y azul claro se almacenó en una botella de vidrio limpia. La solución tenía un pH de 6.5 (composición micelar F).

Se preparó una composición micelar similar mediante el uso de lauril sulfato sódico-polioxietileno y fosfatidilcolina (POPC) como compuestos formadores de micelas en diversas proporciones, para formar composiciones micelares mixtas y no mixtas. La distribución del tamaño de partícula de la composición micelar se determinó mediante el uso de dispersión de luz láser. La Fig. 2 muestra que la distribución del tamaño de partícula está dentro del intervalo de 50-1000 nm para cada combinación.

El siguiente método se usó para preparar una oblea. Las cantidades de cada componente se establecen en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Componentes y cantidades de la oblea

INGREDIENTES	PESO (gramos)
Goma xantana	1.076
Goma de algarrobo	0.215
Carragenano	1.073
Pululano	51.00
Agua desionizada	31.258
Lauril Sulfato de Na	3
Fosfatidil colina	3
Glicerina	3
Aceite mineral	3
Polisorbato 80	0.4
Atlas 3000/Atmos300	0.4

Los ingredientes formadores de película (por ejemplo, goma xantana, goma de algarrobo, carragenano y pululano) se mezclan e hidratan en agua caliente purificada para formar un gel y se almacenan en un refrigerador durante la noche a una temperatura de aproximadamente 4 °C para formar la preparación A;

El (los) agente(s) colorante(s) (tinte alimenticio seleccionado) y edulcorante (sorbitol) se adicionan en una cantidad de menos de 1 % en peso de cada uno y se disuelven en agua purificada para formar la preparación B;

La preparación B se adiciona a la preparación A y se mezcla bien para formar la preparación C;

El agente saborizante y los aceites (por ejemplo, timol, salicilato de metilo, eucaliptol y mentol) en una cantidad de menos de 1 % en peso de cada uno se mezclan para formar la preparación D;

El polisorbato 80 y Atmos 300 se adicionan a la preparación D y se mezclan bien para formar la preparación E;

Se adicionaron lauril sulfato de sodio, fosfatidilcolina y glicerina a la preparación E a 60 °C y se mezclaron bien para formar la preparación micelar F; y

La preparación F se adicionó a la preparación C y se mezcló bien para formar la preparación G. La preparación G se vertió sobre un molde y se moldeó para formar una película del espesor deseado. Los moldes que contienen las soluciones formadoras de película se colocaron en una cinta transportadora y después se pasaron a través de una cámara de microondas especial. Se utilizaron cinco cámaras de microondas para la formación rápida de la película. Cada cámara de microondas tenía dimensiones de aproximadamente 14"×11"×9" y se programaron para calentar la solución durante 10 segundos. La velocidad de la cinta transportadora se ajustó para mover los moldes lo suficientemente lento como para completar los ciclos de calentamiento y enfriamiento de 10 segundos. Específicamente, la velocidad de la cinta se ajustó para mover los moldes aproximadamente 1 pie por 7 segundos (aproximadamente 8 pies de tiempo de recorrido) para proporcionar tiempo suficiente para que las microondas completen un ciclo de calentamiento. Las microondas se estacionaron a aproximadamente 18" de distancia una de la otra. La cámara completa que contiene el microondas se diseñó para mantener la temperatura de 37 °C con flujo de aire positivo constante. Las obleas así preparadas se almacenaron a temperatura ambiente. El ciclo completo de fabricación de obleas de 1.5" de largo, 0.5 pulgadas de ancho y 0.1 mm de espesor fue de aproximadamente 90 segundos en total.

La oblea resultante se disolvió en agua y se determinó el tamaño de partícula dentro de la oblea. Como se muestra en la Fig. 3, se retiene el tamaño de partícula de la composición micelar, y se muestra que un aumento en la temperatura aumenta la distribución del tamaño de partícula dentro del intervalo de 1-1000 nm. El análisis SEM de la oblea muestra, además, la retención del tamaño de partícula en el intervalo de 10-100 nm a la temperatura óptima de aproximadamente 55 °C (Fig. 4).

REIVINDICACIONES

1. Una composición administrable oralmente que comprende al menos un agente formador de película fisiológicamente aceptable en una cantidad que varía del 5 al 80 % en peso combinado con una composición micelar que comprende un cannabinoide en una cantidad que varía del 0.1 al 30 % en peso de la composición encapsulada en micelas formadas mediante un primer compuesto formador de micelas, y opcionalmente un segundo compuesto formador de micelas, en un solvente acuoso farmacéuticamente aceptable que comprende un salicilato de metal alcalino y un edetato farmacéuticamente aceptable, en donde cada compuesto formador de micelas, el salicilato, el edetato y el agente isotónico está en una cantidad en el intervalo del 1 al 10 % p/p de la composición total, y la cantidad total de los compuestos formadores de micelas, salicilato de metal alcalino, edetato y agente isotónico es inferior al 50 % p/p de la composición.
2. La composición de la reivindicación 1, que comprende al menos tres compuestos formadores de micelas.
3. La composición de la reivindicación 1, en donde los compuestos formadores de micelas se seleccionan del grupo que consiste en alcoholes, ésteres o éteres de polioxietileno; alquil sulfatos de metales alcalinos; ácidos biliares; lecitina, ácido hialurónico, sales farmacéuticamente aceptables de ácido hialurónico, octilfenoxipolietoxietanol, ácido glicólico, ácido láctico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, monooleína, monooleatos, monolauratos, aceite de borraja, aceite de onagro, extracto de manzanilla, extracto de pepino, mentol, trihidroxi oxo colanilglicina, glicerina, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleína, polidocanol alquil éteres, quenodesoxicolato, desoxicolato, y mezclas de estos.
4. La composición de la reivindicación 1, en donde los compuestos formadores de micelas se seleccionan del grupo que consiste en un alquil sulfato de metal alcalino, un polioxietileno éter, un ácido biliar, una lecitina y mezclas de estos.
5. La composición de la reivindicación 4, en donde los compuestos formadores de micelas se seleccionan del grupo que consiste en lauril sulfato de sodio, polioxietilen 9-lauril éter, ácido cólico o una sal de este, ácido glicocólico o una sal de este, ácido quenodesoxicólico o una sal de este, ácido taurocólico o una sal de este, ácido glicodesoxicólico o una sal de este, ácido taurodesoxicólico o una sal de este, Phospholipon-HTM, fosfolípido saturado, Phospholipon-GTM fosfolípido insaturado, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, esfingomielinea, fosfatidiletanolamina, cefalina, lisolecitina y mezclas de estos.

6. La composición de la reivindicación 1, en donde los compuestos formadores de micelas primero y segundo son hialuronato sódico y phospholipon-H, o phospholipon-H y ácido glicólico, o hialuronato sódico y lecitina.
7. La composición de la reivindicación 2, en donde el tercer compuesto formador de micelas se selecciona del grupo que consiste en lecitina, ácido hialurónico, sales farmacéuticamente aceptables de ácido hialurónico, octilfenoxipolietoxietanol, ácido glicólico, ácido láctico, extracto de manzanilla, extracto de pepino, ácido oleico, ácido linolénico, aceite de borraja, aceite de onagro, trihidroxi oxo colanilglicina, glicerina, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleína y mezclas de estos.
8. La composición de la reivindicación 1, en donde el cannabinoide se selecciona del grupo que consiste en cannabidiol (CBD), ácido cannabidiol (CBDA), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), ácido cannabigerol (CBGA), cannabidivarina (CBDV), ácido de cannabidivarina (CBDVA), cannabinovarina (CBNV), cannabigerovarina (CBGV) y cannabicromeno (CBC), delta-9 tetrahidrocannabinol (THC), delta-8 tetrahidrocannabinol (D8-THC), ácido tetrahidrocannabinol (THCA), tetrahidrocannabivarina (THCV), ácido tetrahidrocannabivarínico (THCVA) y mezclas de estos.
9. La composición de la reivindicación 1, en donde el agente formador de película se selecciona del grupo que consiste en pululano, metil celulosa, etil celulosa, carboximetil celulosa sódica, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa, polivinil pirrolidona, polímeros de ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, polímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido acrílico, poliacrilamidas, óxidos de polialquileño, carragenano, polivinil alcohol, alginato de sodio, polietilenglicol, ácido poliacrílico, glicolida, polilactida, copolímero de metilmetacrilato, carboxivinilo polímero, amilosa, almidón con alto contenido de amilosa, almidón con alto contenido en amilosa hidroxipropilado, ácido algínico, almidón de guisante, dextrina, pectina, quitina, quitosano, levan, elsinan y mezclas de estos.
10. La composición de la reivindicación 9, que comprende un agente formador de película secundario seleccionado del grupo que consiste en goma xantana, goma de tragacanto, goma de guar, goma de algarrobo, goma de acacia, goma arábica, colágeno, gelatina, zeína, gluten, aislado de proteínas de soja, aislado de proteínas de suero de leche, caseína y mezclas de estos.
11. La composición de la reivindicación 9, en donde el agente formador de película comprende al menos de aproximadamente 30 a aproximadamente 80 % en peso de pululano, o una mezcla de

pululano con uno o más agentes formadores de película seleccionados de alcohol polivinílico, carragenano, goma guar, goma xantana y goma de algarrobo.

12. La composición de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente uno o más de: un agente plastificante, un agente saborizante, un agente precipitante de azufre, un agente estimulante de la saliva, un agente refrescante, un surfactante, un agente estabilizante, un agente emulsionante, un agente espesante, un agente aglutinante, un agente colorante, un edulcorante, y una fragancia.

13. La composición como se define en la reivindicación 1, que exhibe una $T_{\text{máx}}$ de menos de aproximadamente 7 minutos.

14. Un método para preparar una composición micelar administrable oralmente que comprende un cannabinoide que comprende las etapas de:

i) mezclar el cannabinoide seleccionado en una cantidad del 0.1 al 30 % en peso en un solvente con un primer compuesto formador de micelas en una cantidad del 1 al 10 % p/p de la composición total, un salicilato de metal alcalino en una cantidad del 1 al 10 % p/p de la composición total, un edetato farmacéuticamente aceptable en una cantidad del 1 al 10 % p/p de la composición, y opcionalmente un agente isotónico, para formar micelas;

ii) adicionar opcionalmente a la composición micelar un segundo compuesto formador de micelas en una cantidad del 1 al 10 % p/p de la composición total, y adicionar opcionalmente un tercer compuesto formador de micelas en una cantidad del 1 al 10 % p/p de la composición total, y mezclar vigorosamente para formar una composición micelar mixta, en donde la cantidad total de los compuestos formadores de micelas, salicilato de metal alcalino, edetato y agente isotónico, es menor que el 50 % p/p de la composición; y

iii) combinar la composición micelar o micelar mezclada con al menos un agente formador de película fisiológicamente aceptable en una cantidad que varía de aproximadamente 5 al 80 % en peso en un solvente acuoso para formar un gel, separar el gel en una capa delgada y permitir que el gel fragüe, aplicar opcionalmente ciclos de calentamiento y enfriamiento.

15. El método de la reivindicación 14, en donde el cannabinoide se selecciona del grupo que consiste en cannabidiol (CBD), ácido de cannabidiol (CBDA), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), ácido de cannabigerol (CBGA), cannabidivarina (CBDV), ácido de cannabidivarina (CBDVA), cannabinovarina (CBNV), cannabigerovarina (CBGV) y cannabicromeno (CBC), delta-9 tetrahidrocannabinol (THC), delta-8 tetrahidrocannabinol (D8-THC), ácido de tetrahidrocannabinol (THCA), tetrahidrocannabivarina (THCV), ácido de tetrahidrocannabivarina (THCVA) y mezclas de estos.

16. El método de la reivindicación 14, en donde el agente formador de película se selecciona del grupo que consiste en pululano, metil celulosa, etil celulosa, carboximetil celulosa sódica, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa, polivinil pirrolidona, polímeros de ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, polímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido acrílico, poliacrilamidas, óxidos de polialquileno, carragenano, polivinil alcohol, alginato de sodio, polietilenglicol, ácido poliacrílico, glicolida, polilactida, copolímero de metilmetacrilato, polímero de carboxivinilo, amilosa, almidón con alto contenido de amilosa, almidón con alto contenido en amilosa hidroxipropilado, ácido algínico, almidón de guisante, dextrina, pectina, quitina, quitosano, levan, elsinan y mezclas de estos.
17. El método de la reivindicación 16, que comprende un agente formador de película secundario seleccionado del grupo que consiste en goma xantana, goma de tragacanto, goma de guar, goma de algarrobo, goma de acacia, goma arábica, colágeno, gelatina, zeína, gluten, aislado de proteínas de soja, aislado de proteínas de suero de leche, caseína y mezclas de estos.
18. Método según la reivindicación 14, en donde el agente formador de película comprende al menos de aproximadamente 30 a aproximadamente 80 % en peso de pululano, o una mezcla de pululano con uno o más agentes formadores de película seleccionados entre polivinil alcohol, carragenano, goma guar, goma xantana y goma de algarrobo.
19. Una composición administrable oralmente que comprende al menos un agente formador de película fisiológicamente aceptable en una cantidad que varía de aproximadamente 5 a 80 % en peso combinado con una composición micelar que comprende un agente farmacéutico en una cantidad que varía del 0.1 al 30 % en peso de la composición encapsulada en micelas formadas por un primer compuesto formador de micelas, y opcionalmente un segundo compuesto formador de micelas, en un solvente acuoso farmacéuticamente aceptable que comprende un salicilato de metal alcalino y un edetato farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un agente isotónico, en donde cada compuesto formador de micelas, el salicilato, edetato y agente isotónico está en una cantidad en el intervalo de 1 a 10 % p/p de la composición total, y la cantidad total de compuestos formadores de micelas, salicilato de metal alcalino, edetato y agente isotónico es menos del 50 % p/p de la composición.
20. La composición de la reivindicación 19, que comprende al menos tres compuestos formadores de micelas.
21. La composición de la reivindicación 19, en donde el agente farmacéutico es un agente farmacéutico macromolecular que tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 1 kDa.

22. La composición de la reivindicación 19, en donde el agente farmacéutico es una proteína o ácido nucleico.
23. La composición de la reivindicación 19, en donde el agente farmacéutico es un opioide.
24. La composición de la reivindicación 19, en donde el agente farmacéutico es un cannabinoide.

RESUMEN

Se proporciona una composición micelar administrable oralmente. La composición comprende un agente farmacéutico encapsulado en micelas formadas por al menos un compuesto formador de micelas en un solvente acuoso farmacéuticamente aceptable que comprende un salicilato de metal alcalino y un edetato farmacéuticamente aceptable combinado con al menos un agente formador de película fisiológicamente aceptable.

Figura 1

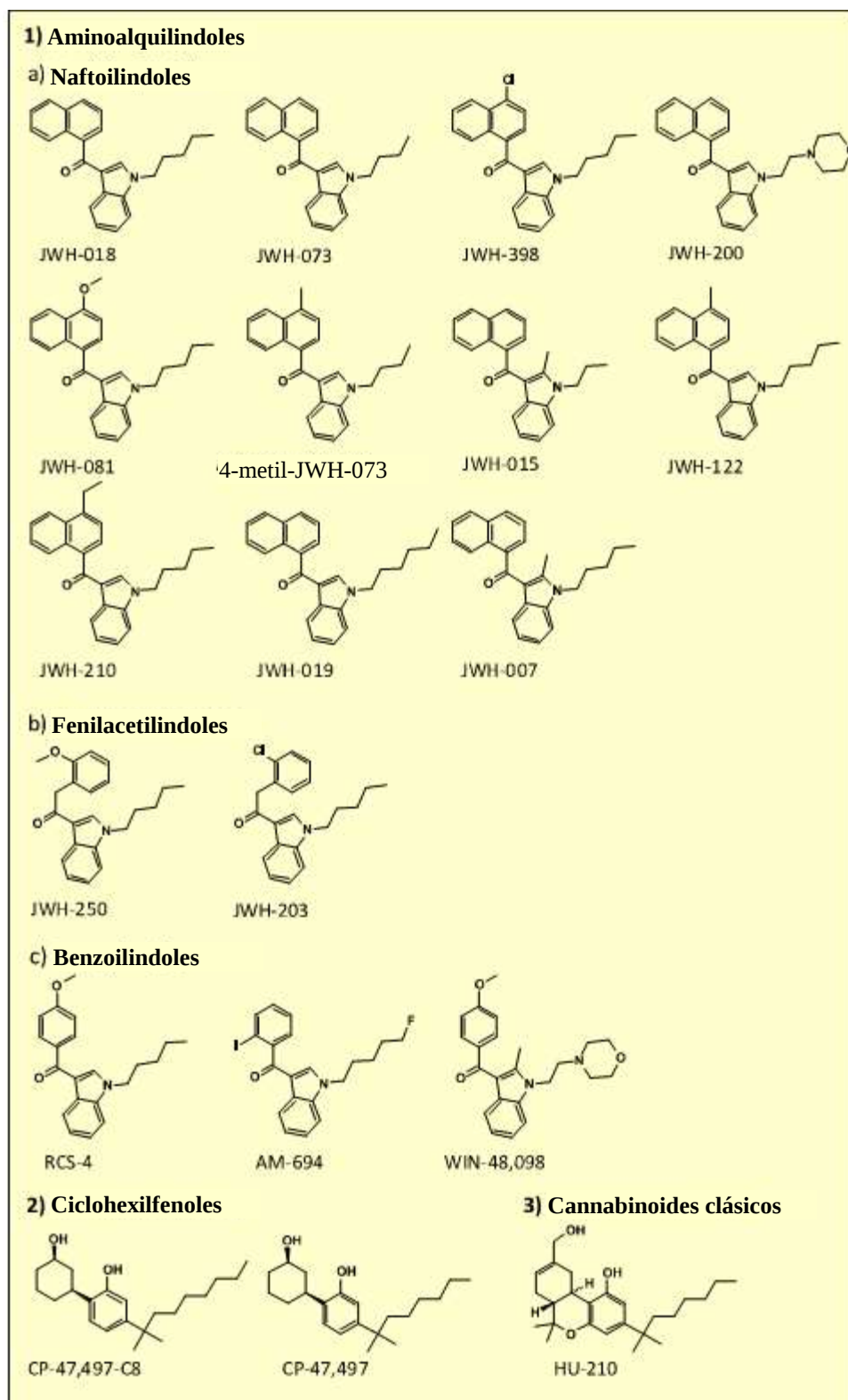


Figura 2

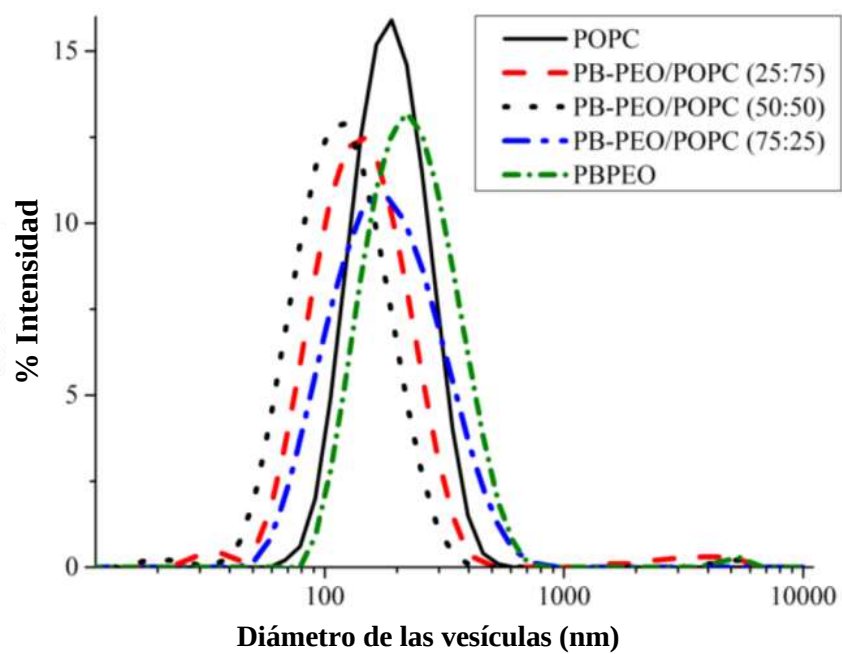


Figura 3

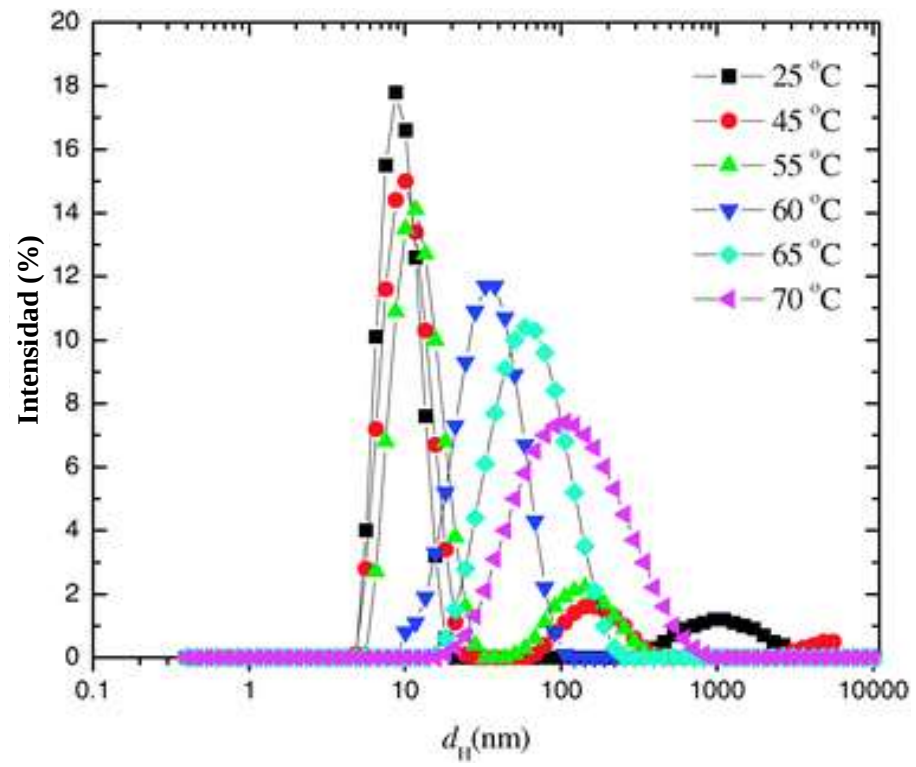


Figura 4

