

COMPUESTOS MEDICINALES Y SUPLEMENTOS NUTRICIONALES DE BASE VEGETAL DE RÁPIDA ACCIÓN

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/326,490, presentada el 22 de abril de 2016 y de la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/429,544, presentada el 2 de diciembre de 2016, el contenido de las cuales se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

10

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

15

La descripción actual proporciona compuestos medicinales o suplementos nutricionales de base vegetal de rápida acción en diversas combinaciones de portador. Los portadores pueden incluir aminoácidos grasos *N*-acilados, potenciadores de penetración y/o diversos otros portadores favorables. Las combinaciones de portador/composición de base vegetal pueden crear beneficios de administración tras la administración oral.

ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN

20

Históricamente, el mundo vegetal ha sido la fuente más importante de agentes medicinales para el tratamiento de enfermedades humanas y animales, y para utilizar como agentes preventivos para mantener un buen estado de salud. No obstante, durante al menos los últimos 150 años, la medicina occidental ha sido dominada por agentes químicos sintéticos.

25

Sin embargo, se reconoce cada vez más en la actualidad que muchas plantas y extractos vegetales son agentes de gran eficacia para la prevención y tratamiento de enfermedades. Una única planta puede poseer una gran cantidad de agentes farmacéuticamente activos, y los extractos obtenidos de esta pueden ejercer sus actividades sobre una variedad de procesos fisiológicos, lo que aumenta el rango del efecto terapéutico deseado.

30

A modo de ejemplo, la publicación estadounidense n.º 2015/0050373 describe el uso de plantas del género *Calophyllum* para el tratamiento de trastornos metabólicos. *Calophyllum* es un género de plantas con flores de alrededor de 180-200 especies de árboles perennes tropicales. El género *Calophyllum* incluye cuatro subcategorías: *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caledonicum*, *Calophyllum inophyllum* y *Calophyllum soulattri*. *Calophyllum inophyllum* es un árbol perenne de tamaño mediano a grande que tiene una altura promedio de 25-65 pies. Se han indicado en la bibliografía distintos usos medicinales de esta planta; por ejemplo, la decocción de la corteza de esta planta trata hemorragias internas. El aceite extraído de las semillas de *Calophyllum inophyllum* se

35

usa para tratar la artritis reumatoide o trastornos de las articulaciones; comezón; eccema; granos que aparecen en la cabeza; enfermedades oculares; e insuficiencia renal.

La publicación estadounidense n.º 2014/0193345 describe el uso de las plantas *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*,
5 *Allium sativum*, *Camellia sinensis* y *Krameria triandra* para el tratamiento de lesiones de la mucosa.

La publicación estadounidense n.º 2010/0068297 describe el uso de las plantas *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Camellia sinensis* y *Acer* spp. como agentes antimicrobianos.

También se han identificado numerosos usos médicos para la planta de cannabis. Por ejemplo, delta-
10 9-tetrahidrocannabinol (THC, también denominado Dronabinol), extracto de la planta de cannabis, se ha formulado en aceite de sésamo para administración oral. El THC presenta efectos complejos en el sistema nervioso central (SNC), que incluyen una actividad simpatomimética central. Se ha demostrado que el THC tiene un efecto estimulante marcado del apetito y se ha utilizado en el tratamiento de la anorexia relacionada con el SIDA. El THC demuestra efectos sobre el apetito,
15 humor, cognición, memoria y percepción. Además, el fármaco tiene propiedades antieméticas y se usa para controlar las náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer. Estos efectos aparentan estar relacionados con la dosis.

La eficacia del THC en el tratamiento del dolor se ha descrito en Pharm. J. 259, 104, 1997 y en Pharm. Sci. 3, 546, 1997. Se ha indicado también que la Nabilona, un cannabinoide sintético, es
20 antiemético y ansiolítico, y también es útil para el tratamiento del dolor de diversas etiologías, tales como esclerosis múltiple (EM), neuropatía periférica y lesiones de la columna (Lancet, 1995, 345, 579, Pharm. J. 259, 104, 1997; Baker y Pryce, Expert Opin Investig Drugs. abril de 2003;12(4):561-7)). También se ha indicado que el THC es útil para el tratamiento del SIDA (J. Pain. Symptom Manage. 1995, 10, 89-97) cuando se administra por vía oral.

Otro cannabinoide con beneficios para la salud documentados es el cannabidiol (CBD). En
25 contraposición al THC, el CBD no presenta efectos psicoactivos. Se indica que el CBD tiene efectos antidepresivos (Zanelati T, et ál. Journal of Pharmacology. 2010. 159(1):122-8;), ansiolíticos (Resstel BM, et ál. Br J Pharmacol. 2009. 156(1):181-188), antiinflamatorios (Vuolo F, et ál. Mediators of Inflammation. 2015. 538670) y neuroprotectores (Campos AC, et ál. Pharmacol Res. 2016. 112:119-
30 127).

Otros usos para la planta de cannabis incluyen el tratamiento de adicciones (De Vries, et ál., Psychopharmacology (Berl). Julio de 2003;168(1-2):164-9); ADHD (O'Connell y Ché, Harm
Reduction Journal. 2007; 4:16); alcoholismo (Basavarajappa y Hungund, Alcohol. Enero-febrero de 2005;40(1):15-24); enfermedad de Alzheimer (Eubanks et ál., Mol Pharm. Noviembre-diciembre de
35 2006;3(6):773-7); esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (Raman et ál., Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. Marzo de 2004;5(1):33-9); ansiedad (The British Journal of Psychiatry Feb de 2001, 178 (2) 107-115); asma (Tashkin et ál., American Review of Respiratory Disease, 1975; 112,

377); enfermedades autoinmunitarias (Lyman et ál., J Neuroimmunol. Junio de 1989;23(1):73-81); infecciones bacterianas (Nissen et ál., Fitoterapia. Julio de 2010;81(5):413-9); pérdida ósea (Bab et ál., Ann Med. 2009;41(8):560-7); lesión cerebral/apoplejía (Shohami et ál., Br J Pharmacol. Agosto de 2011;163(7):1402-10); cáncer (Guindon y Hohmann, Br J Pharmacol. Agosto de 2011;163(7):1447-63); enfermedades cardíacas (Walsh et ál., Br J Pharmacol. Julio de 2010;160(5):1234-42); enfermedad de Huntington (Lastres-Becker et ál., J Neurochem. Marzo de 2003;84(5):1097-109); inflamación (AAPS J. Marzo de 2009; 11(1): 109–119); enfermedad de Parkinson (Sieradzan et ál., Neurology. 11 de diciembre de 2001;57(11):2108-11); y psoriasis (Trends Pharmacol Sci. Agosto de 2009; 30(8): 411–420).

Otros usos documentados para la planta de cannabis incluyen el tratamiento de hipotiroidismo adquirido, gastritis aguda, agorafobia, anquilosis, artritis, síndrome de Asperger, aterosclerosis, autismo, trastorno bipolar, trastornos de la sangre, caquexia, síndrome del túnel carpiano, parálisis cerebral, enfermedad de disco cervical, síndrome cervicobraquial, síndrome de fatiga crónica, dolor crónico, cefalea en racimos, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, fibrosis quística, depresión, dermatitis, diabetes, distonía, trastornos alimenticios, eccema, epilepsia, fiebre, fibromialgia, gripe, infección fúngica, trastornos gastrointestinales, glaucoma, glioma, enfermedad de Grave, hepatitis, herpes, hipertensión, impotencia, incontinencia, mortalidad infantil, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD, por sus siglas en inglés), insomnio, fibrosis hepática, enfermedad de las vacas locas, menopausia, migrañas, mareo, SARM, distrofia muscular, síndrome ungueopatelar, neuroinflamación, adicción a la nicotina, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), pancreatitis, trastorno de pánico, enfermedad periodontal, dolor del miembro fantasma, alergia a la hiedra venenosa, síndrome premenstrual (PMS, por sus siglas en inglés), miopatía miotónica proximal, trastorno de estrés postraumático (PTSD, por sus siglas en inglés), enfermedad de Raynaud, síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, escleroderma, choque séptico, herpes zóster), enfermedad falciforme, convulsiones, apnea del sueño, trastornos del sueño, estrés, tartamudeo, trastorno de la articulación temporomandibular (TMJ, por sus siglas en inglés), cefaleas por tensión, tinnitus, síndrome de Tourette, recuerdos traumáticos, síndrome de debilitamiento y abstinencia.

A pesar de los numerosos beneficios asociados con los compuestos y suplementos nutricionales de base vegetal, al administrarse por vía oral, el comienzo de su acción puede ser lento, lo que puede restarle valor a su utilidad en algunas instancias. Por ejemplo, tras la administración por vía oral, el THC tiene un comienzo de la acción de quince minutos, como poco, hasta 1,5 horas y un efecto pico a las 2-4 horas. La duración de la acción para los efectos psicoactivos es de 4-6 horas, pero el efecto de estimulación del apetito puede continuar durante 24 horas o más después de su administración. El THC se absorbe casi por completo (90-95 %) después de las dosis orales únicas. No obstante, debido a un efecto combinado del metabolismo hepático de primer paso y una solubilidad en agua deficiente (la solubilidad en agua del THC es de 2,8 mg/L), solo 10-20 % de la dosis administrada

alcanza la circulación sistémica. Por lo tanto, el consumo oral del cannabis se caracteriza por la biodisponibilidad baja de los cannabinoides y un comienzo lento de la acción. Por lo tanto, como se proporciona en este ejemplo, es posible mejorar la administración oral de compuestos y suplementos nutricionales de base vegetal.

5

COMPENDIO DE LA DESCRIPCIÓN

La presente descripción proporciona compuestos medicinales y suplementos nutricionales de base vegetal de rápida acción (de forma colectiva, composiciones de base vegetal) formulados para administración oral. Al proporcionar una administración de rápida acción, se observan antes los beneficios fisiológicos, lo que aumenta la utilidad de estos compuestos.

Las composiciones descritas de base vegetal de rápida acción pueden crear diversos beneficios de acción al proporcionar cantidades terapéuticamente eficaces en una variedad de afecciones. Los ejemplos de los beneficios de acción incluyen mayor absorción, mayor biodisponibilidad, comienzo más rápido de la acción, concentraciones pico mayores, menor tiempo hasta las concentraciones pico, menor duración de la acción, mayor eficacia terapéutica subjetiva y mayor eficacia terapéutica objetiva.

La naturaleza de rápida acción de las composiciones de base vegetal se crea al incluir uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados, agentes que potencian la absorción y/o otros diversos portadores favorables, tales como tensioactivos, detergentes, azonas, pirrolidonas, glicoles y sales biliares en una formulación oral. En modalidades particulares, los aminoácidos grasos *N*-acilados pueden ser lineales, ramificados, cíclicos, bicíclicos o aromáticos, que incluyen, por ejemplo, 1-50 átomos de carbono en una formulación oral. El hecho de que el uso de aminoácidos grasos *N*-acilados podría proporcionar un beneficio de rápida acción con una composición de base vegetal fue inesperado, dados los aspectos particulares de los componentes de base vegetal descritos adicionalmente en la presente. Por ejemplo, la capacidad de los aminoácidos grasos *N*-acilados de aumentar la absorción de los compuestos es proporcional a la solubilidad en agua de un compuesto. Muchos compuestos de base vegetal no son solubles en agua y no se hubiera esperado que se vieran afectados por la presencia de un aminoácido graso *N*-acilado.

En modalidades particulares, las composiciones de base vegetal incluyen *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caledonicum*, *Calophyllum inophyllum*, *Calophyllum soulattri*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Nicotiana tabacum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Curcuma longa*, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* y *Acer* spp., o un extracto de estas. En modalidades particulares, las composiciones de base vegetal incluyen la planta de cannabis o un extracto de esta.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las Figuras 1A y 1B muestran una correlación establecida entre la solubilidad en agua y la capacidad de SNAC de mejorar la absorción de una molécula. La Figura 1A muestra el múltiplo de la mejora de SNAC graficada para cromolina, vitamina B12, atorvastatina e ibandronato, junto con la solubilidad en agua de cada molécula. Los datos graficados muestran un ajuste notorio a una línea de tendencia logarítmica ($R^2=0,998$), lo que indica una relación logarítmica entre la solubilidad en agua de cada uno y el grado al cual SNAC mejora la absorción. La Figura 1B grafica la solubilidad en agua de la heparina, aciclovir, rhGH, PTH, MT-II, GLP-1, calcitonina, THC y péptido yy, de acuerdo con la línea de tendencia logarítmica derivada de la Figura 1A.

La Figura 2 proporciona ejemplos de estructuras de cannabinoides.

La Figura 3 proporciona aminoácidos modificados de los compuestos I-XXXV.

La Figura 4 aminoácidos grasos de fórmula (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) y (r), donde R1 es un grupo alquilo que incluye de 5 a 19 átomos de carbono, R2 es H (es decir, hidrógeno) o CH3 (es decir, grupo metilo) y R3 es H; o una sal de la forma de ácido libre de estos.

Las Figuras 5A y 5B proporcionan los resultados promedio del estudio que compara el comienzo y la duración de la acción de la formulación de cannabis/*N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato (SNAC, “prueba”) y la formulación de cannabis (sin SNAC, “control”) administradas por vía oral.

Las Figuras 6A-6F proporcionan los resultados para cada individuo participante en el estudio que compara el comienzo y la duración de la acción de la formulación de cannabis/*N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato (SNAC, “prueba”) y la formulación de cannabis (sin SNAC, “control”) administradas por vía oral.

La Figura 7 muestra una comparación de la intensidad, duración y comienzo de la acción de las formulaciones de cannabis administradas por vía oral con una dosis elevada de SNAC (200 mg, “dosis elevada”), una dosis baja de SNAC (100 mg, “dosis baja”) y sin SNAC (“control”).

La Figura 8 muestra la intensidad, duración y comienzo de la acción del cannabis formulado con SNAC administrado por vía oral (“PO”) en comparación con el cannabis administrado mediante inhalación (“INH”).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A pesar de los numerosos beneficios asociados con los compuestos y suplementos nutricionales de base vegetal, al administrarse por vía oral, el comienzo de su acción puede ser lento, lo que puede restarle valor a su utilidad en algunas instancias. Por ejemplo, tras la administración por vía oral, el THC tiene un comienzo de la acción de quince minutos, como poco, hasta 1,5 horas y un efecto pico

a las 2-4 horas. La duración de la acción para los efectos psicoactivos es de 4-6 horas, pero el efecto de estimulación del apetito puede continuar durante 24 horas o más después de su administración. El THC se absorbe casi por completo (90-95 %) después de las dosis orales únicas. No obstante, debido a un efecto combinado del metabolismo hepático de primer paso y una solubilidad en agua deficiente (la solubilidad en agua del THC es de 2,8 mg/L), solo 10-20 % de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica. Por lo tanto, el consumo oral del cannabis se caracteriza por la biodisponibilidad baja de los cannabinoides y un comienzo lento de la acción. Por lo tanto, como se proporciona en este ejemplo, es posible mejorar la administración oral de compuestos y suplementos nutricionales de base vegetal.

La presente descripción proporciona compuestos medicinales y suplementos nutricionales de base vegetal de rápida acción (de forma colectiva, composiciones de base vegetal) formulados para administración oral. Al proporcionar una administración de rápida acción, se observan antes los beneficios fisiológicos, lo que aumenta la utilidad de estos compuestos.

Las composiciones descritas de base vegetal de rápida acción pueden crear diversos beneficios de acción al proporcionar cantidades terapéuticamente eficaces en una variedad de afecciones. Los ejemplos de los beneficios de acción incluyen mayor absorción, mayor biodisponibilidad, comienzo más rápido de la acción, concentraciones pico mayores, menor tiempo hasta las concentraciones pico, menor duración de la acción, mayor eficacia terapéutica subjetiva y mayor eficacia terapéutica objetiva.

La naturaleza de rápida acción de las composiciones de base vegetal se crea al incluir uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados, agentes que potencian la absorción y/o otros diversos portadores favorables, tales como tensioactivos, detergentes, azonas, pirrolidonas, glicoles y sales biliares en una formulación oral. En modalidades particulares, los aminoácidos grasos *N*-acilados pueden ser lineales, ramificados, cíclicos, bicíclicos o aromáticos, que incluyen, por ejemplo, 1-50 átomos de carbono en una formulación oral. El hecho de que el uso de aminoácidos grasos *N*-acilados podría proporcionar un beneficio de rápida acción con una composición de base vegetal fue inesperado, dados los aspectos particulares de los componentes de base vegetal descritos adicionalmente en la presente. Por ejemplo, la capacidad de los aminoácidos grasos *N*-acilados de aumentar la absorción de los compuestos es proporcional a la solubilidad en agua de un compuesto. Muchos compuestos de base vegetal no son solubles en agua y no se hubiera esperado que se vieran afectados por la presencia de un aminoácido graso *N*-acilado.

Las moléculas que han demostrado tener una mejor absorción al coadministrarse con un aminoácido graso *N*-acilado (por ejemplo, SNAC) incluyen moléculas solubles en agua tales como cromolina, vitamina B12), atorvastatina, ibandronato, heparina, aciclovir, hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH), hormona paratiroidea 1-34 (PTH 1-34), α -melanotropina (MT-II), GLP-1, calcitonina y péptido yy.

La Figura 1A muestra una correlación establecida entre la solubilidad en agua y la capacidad de

SNAC de mejorar la absorción de una molécula. Para la cromolina, vitamina B12, atorvastatina e ibandronato, los resultados publicados incluyen el área debajo de la curva (AUC, por sus siglas en inglés), que se calcula a partir de una evolución temporal de los niveles en plasma. Para cuantificar el efecto de la coadministración con SNAC, puede calcularse un múltiplo de la mejora al dividir el AUC para una molécula con SNAC entre el AUC para la molécula sin SNAC. La Figura 1A muestra el múltiplo de la mejora de SNAC graficada para cromolina, vitamina B12, atorvastatina e ibandronato, junto con la solubilidad en agua de cada molécula. Los datos graficados muestran un ajuste notorio a una línea de tendencia logarítmica ($R^2=0,998$), lo que indica una relación logarítmica entre la solubilidad en agua de cada uno y el grado al cual SNAC mejora su absorción.

Heparina, aciclovir, rhGH, PTH, MT-II, GLP-1, calcitonina y péptido yy son otras moléculas que han demostrado tener una absorción mejorada por SNAC, tal como se demuestra mediante $C_{m\acute{a}x}$ (nivel máximo de fármaco en plasma) y/o $T_{m\acute{a}x}$ (el tiempo que demora en alcanzar un nivel máximo del fármaco en plasma). Tal como se muestra en la Figura 1B, cada una de estas moléculas tiene una solubilidad en agua mayor que 0,15 mg/ml y, por lo tanto, el modelo predice de manera precisa que SNAC puede mejorar su absorción. Este resultado demuestra que la mejora de la absorción a base de SNAC se correlaciona con la solubilidad en agua de una molécula. La Figura 1B grafica además la solubilidad en agua del THC (0,0028 mg/ml) a la línea de tendencia logarítmica y el efecto previsto de SNAC en función de esta. En función, al menos, de lo que antecede, los resultados descritos en la presente fueron inesperados y un experto en la técnica no los hubiera anticipado razonablemente.

A continuación se describen más detalladamente aspectos de la descripción.

La descripción actual proporciona composiciones de base vegetal de rápida acción que incluyen materia vegetal y un portador como formulación oral. Las composiciones de base vegetal hacen referencia a compuestos medicinales de base vegetal y suplementos nutricionales de base vegetal. Los compuestos medicinales de base vegetal proporcionan cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento de una afección, tales como los descritos en los Antecedentes de la descripción. Los suplementos nutricionales de base vegetal afirman un beneficio relacionado con una deficiencia clásica de nutrientes; se describe cómo se pretende que el suplemento afecte la estructura o función del cuerpo humano; se caracteriza un mecanismo documentado a través del cual el suplemento actúa para mantener esta estructura o función; y/o se describe el bienestar general asociado con el consumo del producto. En modalidades particulares, un suplemento nutricional puede no afirmar diagnosticar, mitigar, tratar, curar o prevenir una enfermedad o clase de enfermedades específica. Las composiciones de base vegetal incluyen materia vegetal. La materia vegetal es materia producida por una planta e incluye cualquier planta completa o parte de una planta (por ejemplo, corteza, madera, hojas, tallos, raíces, flores, frutos, semillas o partes de estos) y/o exudados o extractos de esta. En modalidades particulares, las composiciones de base vegetal incluyen productos botánicos. Los productos botánicos pueden incluir materiales vegetales, algas, hongos macroscópicos y/o combinaciones de estos. En modalidades particulares, las composiciones de base

vegetal incluyen una mezcla de diversos tipos de materia vegetal. Las composiciones de base vegetal también pueden incluir materiales derivados de materia vegetal, que incluyen resinas, aceites, flores secas, quife, tinturas, infusiones, etc. En modalidades particulares, la materia vegetal tiene una solubilidad en agua baja o nula. En modalidades particulares, las composiciones de base vegetal no incluyen fármacos sintéticos, semisintéticos ni modificados de forma química.

En modalidades particulares, las composiciones de base vegetal incluyen materia vegetal derivada de *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caledonicum*, *Calophyllum inophyllum*, *Calophyllum soulattri*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-oshia*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Nicotiana tabacum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Curcuma longa*, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* y *Acer* spp. o un extracto de estas.

En modalidades particulares, las composiciones de base vegetal incluyen materia vegetal derivada de la planta de cannabis. La planta de cannabis hace referencia a una planta que da flores que incluye la especie (o subespecie) *Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis* y *Cannabis indica*.

Los extractos particulares de la planta de cannabis incluyen los cannabinoides. Los cannabinoides son un grupo de moléculas cíclicas de las plantas de cannabis que activan los receptores cannabinoides (es decir, CB1 y CB2) en las células. Existen al menos 85 cannabinoides distintos que pueden aislarse del cannabis. Muchos cannabinoides producidos por las plantas de cannabis, tales como Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), tienen una solubilidad en agua muy baja o nula. Los cannabinoides más notables son THC y CBD. Otros ejemplos incluyen cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabinol (CBN), cannabinodiol (CBDL), cannabiciolol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabicromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), éter monometílico de cannabigerol (CBGM), ácido cannabinerólico, ácido cannabidiólico (CBDA), variante de propilo de cannabinol (CBNV), cannabitiol (CBO), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) y ácido tetrahidrocannabivarínico (THCVA). Ver, por ejemplo, la Figura 2. Los extractos de la planta de cannabis incluyen, de forma similar, compuestos flavonoides, terpenos, terpenoides y versiones sintéticas, semisintéticas o altamente purificadas de cualquiera de estos constituyentes.

Los componentes de las composiciones de base vegetal pueden producirse, por ejemplo, mediante pulverización, decocción, expresión y extracción de un producto vegetal inicial. El término “extracto” puede incluir todos los diversos tipos de preparaciones que contienen una parte o la totalidad de los ingredientes activos hallados en las plantas pertinentes. Los extractos pueden producirse mediante técnicas de extracción en frío a través de una variedad de distintos solventes de extracción que incluyen agua, solventes grasos (tales como aceite de oliva) y solventes alcohólicos (por ejemplo, etanol al 70 %). Las técnicas de extracción en frío típicamente se aplican a partes más blandas de la planta, tales como las hojas y las flores, o en casos en los que los componentes activos deseados

de la planta son termolábiles. De manera alternativa, los solventes antemencionados pueden usarse para producir extractos de las plantas deseadas mediante una técnica de extracción en caliente, donde dichos solventes se calientan a una temperatura elevada, y el valor preciso de dicha temperatura depende de las propiedades del solvente elegido y se mantiene a esta temperatura en el transcurso del proceso de extracción. Las técnicas de extracción en caliente se aplican más comúnmente a las partes más duras y resistentes de la planta, tales como la corteza, ramas leñosas y raíces más grandes. En algunos casos, pueden llevarse a cabo extracciones secuenciales en más de un solvente y a distintas temperaturas. El extracto de la planta puede utilizarse en forma concentrada. De manera alternativa, el extracto puede diluirse según sea adecuado para su uso previsto.

WO2004/026857 proporciona un método para preparar un extracto de cannabis purificado, donde se purifican los cannabinoides hasta al menos 99 % en peso de THC (Δ^9 -tetrahidrocannabinol). En este método, un extracto etanólico en bruto de material vegetal de cannabis se hace pasar a través de una columna de carbón activado y se evapora a través de evaporación giratoria. El extracto de THC enriquecido resultante se hace pasar después a través de una columna con Sephadex LH20 y se eluye con cloroformo/diclorometano. El solvente utilizado se retira a través de evaporación giratoria. Para aumentar adicionalmente la pureza del extracto enriquecido de THC, el extracto se disuelve en metanol y luego en pentano, y se somete a evaporación giratoria dos veces.

US2015/0126754 describe a) proporcionar un extracto de solvente en bruto de material vegetal de cannabis; b) someter al extracto en bruto a evaporación de película delgada para obtener un extracto refinado; c) fraccionar de manera cromatográfica el extracto refinado para producir una o más fracciones de pureza elevada que tienen un contenido de THC mayor que un valor predeterminado y una o más fracciones de pureza baja que tienen un contenido de THC menor que el valor predeterminado, donde el valor predeterminado se encuentra en el intervalo de 95-99 % en peso de materia seca; d) someter a una o más fracciones de pureza elevada a otra evaporación de película delgada; y e) recoger un aislado de THC que contiene al menos 97 % de THC en peso de materia seca; y donde en la etapa b) y/o en la etapa d) la evaporación de película delgada se lleva a cabo mediante el uso de evaporación de película renovada. Este método ofrece la ventaja de que proporciona un extracto de THC de pureza elevada con buen rendimiento y sin utilizar solventes que presenten un riesgo a la salud. El método ofrece además la ventaja de que puede reproducirse, en el sentido de que produce un aislado de THC con un perfil de cannabinoide específico. Más particularmente, el método proporciona un aislado de THC que contiene al menos 97,0-99,5 % de THC y 0,4-2,0 % de otros cannabinoides, que incluyen al menos 0,3 % de cannabinoide y cannabidiol (todos los porcentajes en peso de materia seca).

Se describen otros procedimientos para producir extractos vegetales (que incluyen extracción en caliente, extracción en frío y otras técnicas) en publicaciones que incluyen "Medicinal plants: a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel (en hebreo), autor: N. Krispil, Har Gilo, Israel, 1986"

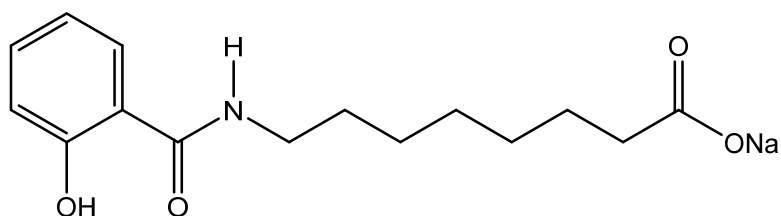
y "Making plant medicine, autor: R. Cech, pub. por Horizon Herbs, 2000".

En modalidades particulares, los componentes vegetales de las composiciones de base vegetal (por ejemplo, extractos vegetales) pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante autoclave, y luego dejarse enfriar y almacenarse a una temperatura adecuada (por ejemplo, -20 °C). En modalidades
5 particulares, puede llevarse a cabo una purificación adicional hasta un límite de peso molecular (por ejemplo, debajo de 10.000 Da), por ejemplo, mediante ultrafiltración de membrana antes del almacenamiento.

En modalidades particulares, las composiciones de base vegetal incluyen portadores tales como aminoácidos modificados, un tensioactivo, un detergente, una azona, una pirrolidona, un glicol o una
10 sal biliar. Un aminoácido es cualquier ácido carboxílico que tiene al menos un grupo amina libre e incluye aminoácidos de origen natural, de origen artificial y sintéticos. Los poliaminoácidos son péptidos o dos o más aminoácidos unidos mediante un enlace formado por otros grupos que pueden unirse, por ejemplo, un éster, anhídrido o una ligadura de anhídrido. Los péptidos son dos o más aminoácidos unidos mediante un enlace peptídico. Los péptidos pueden variar en cuanto a su
15 longitud de los dipéptidos con dos aminoácidos a polipéptidos con varios cientos de aminoácidos. Ver Chambers Biological Dictionary, editor Peter M. B. Walker, Cambridge, Inglaterra: Chambers Cambridge, 1989, página 215. También pueden usarse dipéptidos, tripéptidos, tetrapéptidos y pentapéptidos.

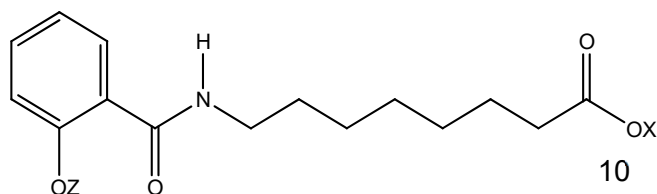
Los portadores que son aminoácidos modificados incluyen aminoácidos grasos acilados (FA-aa) o
20 una sal de estos, que típicamente se preparan al modificar el aminoácido o un éster de este mediante acilación o sulfonación. Los aminoácidos grasos acilados incluyen FA-aa *N*-acilado o un aminoácido acilado en su grupo alfa amino con un ácido graso.

Los ejemplos de sales de aminoácidos grasos *N*-acilados incluyen *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato de sodio (SNAC). Otros nombres para SNAC incluyen *N*-saliciloil-8-
25 aminocaprilato de sodio, 8-(*N*-saliciloilamino)octanoato monosódico, sal monosódica de ácido *N*-(saliciloil)-8-aminooctanoico, *N*-{8-(2-hidroxibenzoil)amino}octanoato monosódico y 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoato sódico. SNAC tiene la estructura:



También pueden utilizarse como portador las sales de SNAC.

Otras formas de SNAC incluyen:



donde X y Z son independientemente H, un catión monovalente, un catión metálico divalente o un catión orgánico. Los ejemplos de cationes monovalentes incluyen sodio y potasio. Los ejemplos de cationes divalentes incluyen calcio y magnesio. Los ejemplos de cationes orgánicos incluyen amonio y tetrametilamonio.

Los ejemplos de aminoácidos modificados, tales como FA-aa *N*-acilados, se proporcionan como los compuestos I-XXXV (ver Figura 3). Las sales de estos compuestos y otros FA-aa *N*-acilados también pueden usarse como portadores.

Muchos de los compuestos pueden prepararse fácilmente a partir de aminoácidos a través de métodos dentro del conocimiento de los expertos en la técnica en función de la presente descripción. Por ejemplo, los compuestos I-VII se derivan de ácido aminobutírico. Los compuestos VIII-X y XXXI-XXIV se derivan de ácido aminocaproico. Los compuestos XI-XXVI y XXXV se derivan de ácido aminocaprílico. Por ejemplo, los compuestos de aminoácido modificados que anteceden pueden prepararse al hacer reaccionar el aminoácido individual con el agente de modificación adecuado que reacciona con el resto amino libre presente en los aminoácidos para formar amidas. Pueden utilizarse grupos protectores para evitar efectos secundarios no deseados, como saben los expertos en la técnica.

El aminoácido puede disolverse en solución alcalina acuosa de un hidróxido metálico, por ejemplo, hidróxido de sodio o de potasio, y calentarse a una temperatura dentro del intervalo entre 5 °C y 70 °C, preferentemente entre 10 °C y 40 °C, durante un plazo dentro del intervalo entre 1 hora y 4 horas, preferentemente 2,5 horas. La cantidad de alcalino empleado por equivalente de grupos NH₂ en el aminoácido generalmente se encuentra en el intervalo entre 1,25 y 3 mmoles, preferentemente entre 1,5 y 2,25 mmoles por equivalente de NH₂. El pH de la solución generalmente se encuentra en el intervalo entre 8 y 13, preferentemente entre 10 y 12.

Luego, se agrega con agitación el agente de modificación de aminoácido adecuado a la solución de aminoácido. La temperatura de la mezcla se mantiene a una temperatura generalmente dentro del intervalo de entre 5 °C y 70 °C, preferentemente entre 10 °C y 40 °C, durante un plazo entre 1 y 4 horas. La cantidad de agente de modificación de aminoácido empleado con respecto a la cantidad de aminoácido se basa en los moles de NH₂ libre total en el aminoácido. En general, el agente de modificación de aminoácido se emplea en una cantidad dentro del intervalo de entre 0,5 y 2,5 equivalentes molares, preferentemente entre 0,75 y 1,25 equivalentes, por equivalente molar de grupos NH₂ totales en el aminoácido.

La reacción se inactiva al ajustar el pH de la mezcla con un ácido adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico concentrado, hasta que el pH se encuentre entre 2 y 3. La mezcla se separa tras reposo a temperatura ambiente para formar una capa superior transparente y un precipitado blanco o

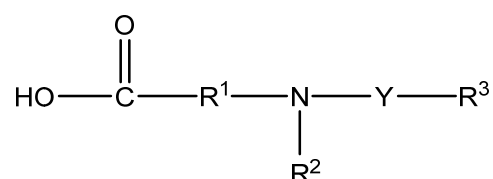
blancuzco. Se descarta la capa superior y se recoge el aminoácido modificado de la capa inferior mediante filtración o decantación. Luego se disuelve el aminoácido modificado en bruto en agua con un pH dentro del intervalo de entre 9 y 13, preferentemente entre 11 y 13. Los materiales insolubles se retiran mediante filtración y el filtrado se seca al vacío. El rendimiento de aminoácido modificado generalmente se encuentra dentro del intervalo entre 30 y 60 %, y usualmente 45 %.

De así desearse, pueden usarse ésteres de aminoácido, tales como, por ejemplo, ésteres de bencilo, metilo o etilo de compuestos de aminoácido, para preparar los aminoácidos modificados. El éster de aminoácido, disuelto en un solvente orgánico adecuado tal como dimetilformamida, piridina o tetrahidrofurano, puede hacerse reaccionar con el agente de modificación de aminoácido adecuado a una temperatura dentro del intervalo de entre 5 °C y 70 °C, preferentemente 25 °C, durante un plazo de entre 7 y 24 horas. La cantidad de agente de modificación de aminoácido utilizada con respecto al éster de aminoácido es la misma que se describió anteriormente para los aminoácidos. Esta reacción se lleva a cabo con o sin una base tal como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina.

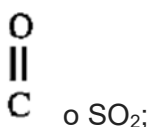
Luego, se retira el solvente de reacción a presión negativa y la funcionalidad del éster se retira al hidrolizar el éster de aminoácido modificado con una solución alcalina adecuada, por ejemplo, hidróxido de sodio 1N, a una temperatura dentro del intervalo de entre 50 °C y 80 °C, preferentemente 70 °C, durante un plazo suficiente para hidrolizar el grupo de éster y formar el aminoácido modificado con un grupo carboxilo libre. La mezcla de hidrólisis se enfría luego a temperatura ambiente y se acidifica, por ejemplo, solución acuosa de ácido clorhídrico al 25 %, a un pH dentro del intervalo entre 2 y 2,5. El aminoácido modificado se precipita hacia afuera de la solución y se recupera a través de medios convencionales tales como filtración o decantación. Los ésteres de bencilo pueden retirarse mediante hidrogenación en un solvente orgánico con un catalizador de metales de transición.

El aminoácido modificado puede purificarse mediante recristalización o mediante fraccionamiento en soportes de columna sólidos. Los sistemas de solventes de recristalización adecuados incluyen acetonitrilo, metanol y tetrahidrofurano. El fraccionamiento se puede llevar a cabo en soportes de columna sólidos tales como alúmina, con mezclas de metanol/n-propanol como fase móvil; soportes de columna de fase inversa con mezclas de ácido trifluoroacético/acetonitrilo como fase móvil; y cromatografía de intercambio iónico con agua como fase móvil. Cuando se lleva a cabo la cromatografía de intercambio de aniones, preferentemente se utiliza después un gradiente de cloruro de sodio 0-500 mM.

En modalidades particulares, los aminoácidos modificados que tienen la fórmula



donde Y es



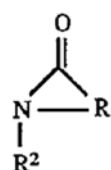
R¹ es alquileo C₃ -C₂₄, alquenileno C₂ -C₂₀, alquinileno C₂ -C₂₀, cicloalquileo o un aromático, tal como arileno;

5 R² es hidrógeno, alquilo C₁ -C₄ o alquenilo C₂ -C₄; y

R³ es alquilo C₁ -C₇, cicloalquilo C₃ -C₁₀, arilo, tienilo, pirrolo o piridilo, y

R³ se sustituye opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁ -C₅, alquenilo C₂ -C₄, F, Cl, OH, OR¹, SO₂, COOH, COOR¹ o SO₃H;

puede prepararse mediante



10 reacción en agua y presencia de una base una lactama que tiene la fórmula con un compuesto que tiene la fórmula R³ --Y--X, donde Y, R¹, R² y R³ son como se describió anteriormente y X es un grupo saliente. Una lactama como se muestra en la fórmula que antecede puede prepararse, por ejemplo, a través del método descrito en Olah et ál., Synthesis, 537-538 (1979).

En modalidades particulares, los aminoácidos modificados incluyen también un aminoácido acilado en su grupo alfa amino con un ácido graso, que puede representarse con la fórmula general A-X, donde A es el residuo de aminoácido alfa y X es un ácido graso acoplado mediante acilación al grupo amino alfa de A. Los aminoácidos incluyen aminoácidos catiónicos y no catiónicos. En modalidades particulares, la expresión “aminoácido no catiónico” hace referencia a un aminoácido que se selecciona de un grupo que consiste en aminoácidos hidrofóbicos no polares, aminoácidos polares no cargados y aminoácidos polares ácidos. En modalidades particulares, tal como se utiliza en la presente, la expresión “aminoácido no catiónico” hace referencia a aminoácidos que se selecciona de un grupo que consiste en Alanina (Ala), Valina (Val), Leucina (Leu), Isoleucina (Ile), Fenilalanina (Phe), Triptófano (Trp), Metionina (Met), Prolina (Pro), Sarcosina, Glicina (Gly), Serina (Ser), Treonina (Thr), Cisteína (Cys), Tirosina (Tyr), Asparagina (Asn) y Glutamina (Gln), Ácido aspártico (Asp) y

25 Ácido glutámico.

En modalidades particulares, el FA-aa acilado incluye un residuo de aminoácido alfa de un aminoácido hidrofóbico no polar. En modalidades particulares, el FA-aa acilado puede representarse con la fórmula general A-X, donde A es el residuo de aminoácido de un aminoácido hidrofóbico no polar y X es un ácido graso acoplado mediante acilación al grupo amino alfa de A. En modalidades

30 particulares, tal como se usa en la presente, la expresión “aminoácido hidrofóbico no polar” hace referencia a la categorización de aminoácidos utilizados por el experto en la técnica. En modalidades

particulares, la expresión “aminoácido hidrofóbico no polar” hace referencia a un aminoácido que se selecciona de un grupo que consiste en Alanina (Ala), Valina (Val), Leucina (Leu), Isoleucina (Ile), Fenilalanina (Phe), Triptófano (Trp), Metionina (Met), Prolina (Pro) y Sarcosina.

En modalidades particulares, el FA-aa acilado incluye el residuo de aminoácido de un aminoácido polar no cargado. En modalidades particulares, el FA-aa acilado puede representarse con la fórmula general A-X, donde A es el residuo de aminoácido de un aminoácido polar no cargado y X es un ácido graso acoplado mediante acilación al grupo amino alfa de A. En modalidades particulares, tal como se usa en la presente, la expresión “aminoácido polar no cargado” hace referencia a la categorización de aminoácidos utilizados por el experto en la técnica. En modalidades particulares, la expresión “aminoácido polar no cargado” hace referencia a un aminoácido que se selecciona de un grupo que consiste en Glicina (Gly), Serina (Ser), Treonina (Thr), Cisteína (Cys), Tirosina (Tyr), Asparagina (Asn) y Glutamina (Gln).

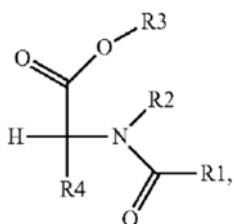
En modalidades particulares, el FA-aa acilado incluye el residuo de aminoácido de un aminoácido polar ácido. En modalidades particulares, el FA-aa acilado puede representarse con la fórmula general A-X, donde A es el residuo de aminoácido de un aminoácido polar ácido y X es un ácido graso acoplado mediante acilación al grupo amino alfa de A. En modalidades particulares, tal como se usa en la presente, la expresión “aminoácido polar ácido” hace referencia a la categorización de aminoácidos utilizados por el experto en la técnica. En modalidades particulares, la expresión “aminoácido polar ácido” hace referencia a un aminoácido que se selecciona de un grupo que consiste en Ácido aspártico (Asp) y Ácido glutámico (Glu).

En modalidades particulares, el residuo de aminoácido del FA-aa acilado incluye el residuo de aminoácido de un aminoácido que no se codifica con el código genético. Las modificaciones de aminoácidos mediante acilación pueden llevarse a cabo fácilmente a través de agentes de acilación conocidos en la técnica que reaccionen con el grupo amino alfa libre del aminoácido.

En modalidades particulares, los aminoácidos alfa o los residuos de aminoácido alfa de la presente se encuentran en forma L a menos que se exprese lo contrario.

En modalidades particulares, el residuo de aminoácido se encuentra en forma de ácido libre y/o una sal de este, tal como una sal de sodio (Na⁺) de este.

Los ejemplos de modalidades de los FA-aa acilados pueden representarse con la fórmula general de FA-aa I:



donde R1 es un grupo alquilo o arilo que incluye de 5 a 19 átomos de carbono; R2 es H (es decir, hidrógeno), CH₃ (es decir, grupo metilo), o está acoplado de forma covalente a R4

a través de un grupo $(CH_2)_3$; R3 es H o está ausente; y R4 es una cadena lateral de aminoácido o está acoplado de forma covalente a R2 a través de un grupo $(CH_2)_3$; o una sal de este.

El FA-aa puede acilarse con un ácido graso que incluye un grupo alquilo sustituido o no sustituido que consiste en 5 a 19 átomos de carbono. En modalidades particulares, el grupo alquilo consiste en 5 a 17 átomos de carbono. En modalidades particulares, el grupo alquilo consiste en 5-15 átomos de carbono. En modalidades particulares, el grupo alquilo consiste en 5-13 átomos de carbono. En modalidades particulares, el grupo alquilo consiste en 6 átomos de carbono.

En modalidades particulares, el FA-aa acilado es soluble con valores de pH intestinal, particularmente en el intervalo de pH de 5,5 a 8,0, tal como en el intervalo de pH de 6,5 a 7,0. En modalidades particulares, el FA-aa acilado es soluble por debajo de un pH 9,0.

En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 5 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 10 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 20 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 30 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 40 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 50 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 60 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 70 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 80 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 90 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 100 mg/mL. En modalidades particulares, la solubilidad del FA-aa acilado se determina en una solución acuosa con un valor de pH 1 unidad por encima o por debajo del pKa del FA-aa a 37 °C. En modalidades particulares, la solubilidad del FA-aa acilado se determina en una solución acuosa a pH 8 a 37 °C.

En modalidades particulares, la solubilidad del FA-aa acilado se determina en una solución acuosa con un valor de pH 1 unidad por encima o por debajo del pI del FA-aa a 37 °C. En modalidades particulares, la solubilidad del FA-aa acilado se determina en una solución acuosa con un valor de pH 1 unidad por encima o por debajo del pI del FA-aa a 37 °C, donde dicho FA-aa contiene dos o más grupos ionizables con cargas opuestas. En modalidades particulares, la solubilidad del FA-aa se determina en un amortiguador acuoso de fosfato de sodio 50 mM, pH 8,0 a 37 °C.

En modalidades particulares, el FA-aa acilado se selecciona del grupo que consiste en la fórmula (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) y (r), donde R1 es un grupo alquilo que incluye de 5 a 19 átomos de carbono, R2 es H (es decir, hidrógeno) o CH_3 (es decir, grupo metilo) y R3 es H; o una sal de la forma de ácido libre de estos. Las fórmulas (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) y (r) se proporcionan en la Figura 4.

En modalidades particulares, el FA-aa acilado puede seleccionarse de uno o más de *N*-dodecanoil alaninato de sodio, *N*-dodecanoil-L-alanina, *N*-dodecanoil isoleucinato de sodio, *N*-dodecanoil-L-

isoleucina, *N*-dodecanoil leucinato de sodio, *N*-dodecanoil-L-leucina, *N*-dodecanoil metioninato de sodio, *N*-dodecanoil-L-metionina, *N*-dodecanoil fenilalaninato de sodio, *N*-dodecanoil-L-fenilalanina, *N*-dodecanoil prolinato de sodio, *N*-dodecanoil-L-prolina, *N*-dodecanoil triptofanato de sodio, *N*-dodecanoil-L-triptófano, *N*-dodecanoil valinato de sodio, *N*-dodecanoil-L-valina, *N*-dodecanoil sarcosinato de sodio, *N*-dodecanoil-L-sarcosina, *N*-oleoil sarcosinato de sodio, *N*-decil leucina de sodio, *N*-decanoil alaninato de sodio, *N*-decanoil-L-alanina, *N*-decanoil leucinato de sodio, *N*-decanoil-L-leucina, *N*-decanoil fenilalaninato de sodio, *N*-decanoil-L-fenilalanina, *N*-decanoil valinato de sodio, *N*-decanoil-L-valina, *N*-decanoil isoleucinato de sodio, *N*-decanoil-L-isoleucina, *N*-decanoil metioninato de sodio, *N*-decanoil-L-metionina, *N*-decanoil prolinato de sodio, *N*-decanoil-L-prolina, *N*-decanoil treoninato de sodio, *N*-decanoil-L-treonina, *N*-decanoil triptofanato de sodio, *N*-decanoil-L-triptófano, *N*-decanoil sarcosinato de sodio, *N*-decanoil-L-sarcosina, *N*-dodecanoil asparaginato, *N*-dodecanoil-L-asparagina, ácido *N*-dodecanoil aspártico de sodio, ácido *N*-dodecanoil-L-aspártico, *N*-dodecanoil cisteinato de sodio, *N*-dodecanoil-L-cisteína, *N*-dodecanoil glutaminato de sodio, *N*-dodecanoil-L-glutamina, *N*-dodecanoil glicinato de sodio, *N*-dodecanoil-L-glicina, *N*-dodecanoil serinato de sodio, *N*-dodecanoil-L-serina, *N*-dodecanoil treoninato de sodio, *N*-dodecanoil-L-treonina, *N*-dodecanoil tirosinato de sodio, *N*-dodecanoil-L-tirosina de sodio, *N*-decanoil asparaginato de sodio, *N*-decanoil-L-asparagina, ácido *N*-decanoil aspártico de sodio, ácido *N*-decanoil-L-aspártico, *N*-decanoil cisteinato de sodio, *N*-decanoil-L-cisteína, *N*-decanoil glutaminato de sodio, *N*-decanoil-L-glutamina, *N*-decanoil glicinato de sodio, *N*-decanoil-L-glicina, *N*-decanoil serinato de sodio, *N*-decanoil-L-serina, *N*-decanoil tirosinato de sodio, *N*-decanoil-L-tirosina, *N*-dodecanoil asparaginato de sodio, ácido *N*-dodecanoil glutámico de sodio, ácido *N*-dodecanoil-L-glutámico, ácido *N*-decanoil glutámico de sodio, ácido *N*-decanoil-L-glutámico, Amisoft HS-11 P (estearoil glutamato de sodio, Amisoft MS-11 (miristoil glutamato de sodio), Amisoft LS-11 (dodecanoil glutamato de sodio), Amisoft CS-11 (cocoil glutamato de sodio), *N*-cocoil glutamato de sodio, Amisoft HS-11 P, Amisoft HS-11 P (*N*-stearoil glutamato de sodio), (*N*-miristoil glutamato de sodio)), (*N*-dodecanoil glutamato de sodio) y Amisoft HS-11 P.

Se encuentran disponibles en el mercado los siguientes FA-aa acilados:

Nombre comercial	Nombre químico	Proveedor (14-abr-2011)
Hamposyl L-95	<i>N</i> -dodecanoil sarcosinato de sodio	Chattem Chemicals
Hamposyl O	<i>N</i> -oleoil sarcosinato de sodio	Chattem Chemicals
Hamposyl C	<i>N</i> -cocoil sarcosinato de sodio	Chattem Chemicals
Hamposyl L-30	<i>N</i> -dodecanoil sarcosinato de sodio	Chattem Chemicals
Amisoft HS-11 P	<i>N</i> -stearoil glutamato de sodio	Ajinomoto
Amisoft LS-11	<i>N</i> -dodecanoil glutamato de sodio	Ajinomoto
Amisoft CS-11	<i>N</i> -cocoil glutamato de sodio	Ajinomoto

Amisoft MS-11	<i>N</i> -miristoil glutamato de sodio	Ajinomoto
Amilite GCS-11	<i>N</i> -cocoil glicinato de sodio	Ajinomoto

En modalidades particulares, las expresiones “aminoácido graso *N*-acilado”, “aminoácido graso acilado” o “aminoácido acilado” se usan de manera intercambiable en la presente y hacen referencia a un aminoácido que se acila con un ácido graso en su grupo amino alfa.

Modalidades particulares usan materia vegetal con solubilidad baja o solubilidad muy baja.

5 Modalidades particulares usan materia vegetal que es esencialmente insoluble en agua. En modalidades particulares, la solubilidad en agua se define como baja a cero en la farmacopea de Estados Unidos (USP 32) de acuerdo con la cantidad de agua necesaria para la disolución de una parte de soluto: Solubilidad baja: 100 a 1000 partes de agua necesaria para la disolución de una parte de soluto; solubilidad muy baja: 1000 a 10.000 partes de agua necesaria; esencialmente
10 insoluble en agua más de 10.000 partes de agua necesaria. No obstante, con pH básico, el SNAC y otros aminoácidos y FA-aa modificados descritos en la presente son solubles en agua. Por lo tanto, los beneficios de la administración, tal como se describen en la presente, no podrían predecirse de manera razonable. En modalidades particulares, una solubilidad muy baja puede hacer referencia a una solubilidad en agua o una solución acuosa menor que 1 mg/ml, menor que 0,1 mg/ml o menor
15 que 0,01 mg/ml.

En modalidades particulares, los aminoácidos grasos *N*-acilados actúan como agentes potenciadores de la absorción, mediante lo cual se crea un beneficio de administración. Los agentes potenciadores de la absorción hacen referencia a compuestos que promueven la absorción gastrointestinal. Los agentes potenciadores de la absorción pueden mejorar la absorción de fármacos
20 al mejorar la solubilidad del fármaco en el tracto gastrointestinal o al potenciar la penetración de la membrana, en comparación con una formulación que no incluye los agentes potenciadores de la absorción. Otros ejemplos de agentes potenciadores de la absorción incluyen tensioactivos, detergentes, azonas, pirrolidonas, glicoles o sales biliares.

En modalidades particulares, los aminoácidos grasos *N*-acilados actúan como agentes
25 potenciadores de la biodisponibilidad. La biodisponibilidad hace referencia a la fracción de ingrediente activo que absorbe realmente un sujeto y llega al torrente sanguíneo. En modalidades particulares, los agentes potenciadores de la biodisponibilidad aumentan la fracción de ingrediente activo en el torrente sanguíneo o tienen como resultado la detección del ingrediente activo en el torrente sanguíneo en un momento anterior, en comparación con una formulación que no incluye el
30 agente potenciador de la biodisponibilidad.

En modalidades particulares, otros beneficios de la administración creados por los agentes potenciadores de la absorción y/o agentes potenciadores de la biodisponibilidad incluyen un comienzo más rápido de la acción, concentraciones pico mayores, menor tiempo hasta las concentraciones pico, menor duración de la acción, mayor eficacia terapéutica subjetiva y/o mayor
35 eficacia terapéutica objetiva en comparación con una composición de base vegetal de control o una

formulación oral a base de esta, similar en todos los aspectos a excepción de la inclusión de los agentes potenciadores de la absorción y/o agentes potenciadores de la biodisponibilidad.

Las modalidades que usan agentes potenciadores de la absorción y/o agentes potenciadores de la biodisponibilidad (por ejemplo, en aminoácidos grasos *N*-acilados) pueden ser favorables porque muchas composiciones orales de base vegetal diseñadas para hacer frente a diversas afecciones fisiológicas son inadecuadas porque se caracterizan por un retraso del comienzo de la acción y biodisponibilidad baja. El retraso del comienzo de la acción presenta retos en indicaciones clínicas que requieren un efecto terapéutico rápido (por ejemplo, dolor y migraña); y una biodisponibilidad baja requiere que los pacientes ingieran dosis significativamente mayores que las que serían necesarias con formas de dosificación alternativas (por ejemplo, tabaquismo, uso de cigarrillos electrónicos). Las modalidades particulares descritas en la presente proporcionan formulaciones orales de la composición de base vegetal con mejor biodisponibilidad y un tiempo menor hasta el comienzo del efecto terapéutico.

Tal como se indica, en modalidades particulares, los aminoácidos grasos *N*-acilados actúan como agentes potenciadores de la terapia subjetiva. La potenciación de la terapia subjetiva hace referencia a un alivio notorio de un síntoma, según lo percibe un sujeto. En modalidades particulares, los agentes potenciadores de la terapia subjetiva aumentan el alivio de un síntoma o alivian un síntoma más rápidamente, en comparación con una formulación que no incluye el agente potenciador de la terapia subjetiva.

En modalidades particulares, los aminoácidos grasos *N*-acilados actúan como agentes potenciadores de la terapia objetiva. La potenciación de la terapia objetiva hace referencia al alivio de una medida clínica, tal como una deficiencia nutricional detectada mediante un ensayo de sangre o saliva, o una evaluación del bienestar, proporcionados por un médico. En modalidades particulares, los agentes potenciadores de la terapia objetiva aumentan el alivio de una medida clínica objetiva o tienen como resultado el alivio más rápidamente, en comparación con una formulación que no incluye el agente potenciador de la terapia objetiva.

Algunas modalidades particulares incluyen cannabis y un agente potenciador de la absorción y/o agente potenciador de la biodisponibilidad. Estas modalidades pueden permitir una absorción más rápida del cannabis y una mayor biodisponibilidad en comparación con el cannabis ingerido mediante formas de dosificación oral disponibles en la actualidad.

En modalidades particulares, los portadores descritos en la presente crean beneficios de acción que se seleccionan de: mayor absorción, mayor biodisponibilidad, comienzo más rápido de la acción, concentraciones pico mayores, menor tiempo hasta las concentraciones pico, menor duración de la acción, mayor eficacia terapéutica subjetiva, mayor eficacia terapéutica objetiva, mejor gusto y mejor sensación en la boca. Los beneficios de administración relacionados con la mayor absorción, mayor biodisponibilidad, comienzo más rápido de la acción, concentraciones pico mayores, menor tiempo hasta las concentraciones pico, menor duración de la acción pueden aliviar las condiciones adversas

más rápidamente (por ejemplo, alivio del dolor). “Sensación en la boca” hace referencia a aspectos de la comodidad no relacionados con el sabor experimentados por una persona mientras ingiere (por ejemplo, mastica o traga) una forma de dosificación oral. Los aspectos de la sensación en la boca incluyen la rigidez y fragilidad de una composición, ya sea que la composición sea gomosa, arenosa, oleosa, cremosa, acuosa, pegajosa, astringente, efervescente, se disuelva fácilmente y similares, y el tamaño, forma y dimensiones de la composición (comprimido, polvo, gel, etc.).

Las composiciones de base vegetal pueden fabricarse para administrarse a un sujeto al agregar materia vegetal, un portador que proporcione un beneficio de administración y uno o más excipientes, mezclar, suspender, disolver, mezclar, granular, confeccionar comprimidos, encapsular o llevar a cabo otros procedimientos específicos de la forma de dosificación, seguidos por empaque. Para claridad, los portadores contribuyen a la provisión de un beneficio de administración. Los excipientes pueden contribuir, pero no necesariamente, a un beneficio de administración.

Modalidades particulares incluyen composiciones de base vegetal preparadas como formulaciones orales. Los ejemplos de formulaciones orales incluyen cápsulas, comprimidos recubiertos, comestibles, elixires, emulsiones, geles, cápsulas de gelatina, gránulos, gomas, jugos, líquidos, aceites, pastas, pastillas, polvos, comprimidos de rápida disolución, sobres, semisólidos, atomizadores, soluciones, suspensiones, jaleas, comprimidos, etc.

Los ejemplos de clases de excipientes incluyen aglutinantes, amortiguadores, quelantes, agentes de cobertura, colorantes, agentes de formación de complejos, diluyentes (es decir, agentes de relleno), desintegrantes, emulsionantes, agentes saborizantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, agentes de liberación, tensioactivos, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, endulzantes, agentes espesantes, agentes humectantes y vehículos.

Los aglutinantes son sustancias utilizadas para provocar la adhesión de partículas de polvo en granulaciones. Los ejemplos de aglutinantes incluyen acacia, azúcar comprimible, gelatina, sacarosa y sus derivados, maltodextrina, polímeros celulósicos, tales como etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y metilcelulosa, polímeros acrílicos, tales como copolímero de amoniometacrilato de acrilato insoluble, copolímero de poliácido o polimetacrílico, povidonas, copovidonas, alcoholes polivinílicos, ácido algínico, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, goma guar y polietilenglicol.

Pueden incluirse colorantes en las formulaciones orales para impartir color a la formulación. Los ejemplos de colorantes incluyen extracto de piel de uva, polvo rojo de remolacha, betacaroteno, anato, carmín, cúrcuma y paprika. Otros colorantes incluyen rojo FD&C n.º 3, rojo FD&C n.º 20, amarillo FD&C n.º 6, azul FD&C n.º 2, verde D&C n.º 5, anaranjado FD&C n.º 5, rojo D&C n.º 8, caramelo y óxido férrico.

Los diluyentes pueden potenciar la granulación de las formulaciones orales. Los ejemplos de diluyentes incluyen celulosa microcristalina, sacarosa, fosfato dicálcico, almidones, lactosa y polioles con menos de 13 átomos de carbono, tales como manitol, xilitol, sorbitol, maltitol y aminoácidos

farmacéuticamente aceptables tales como glicina.

También pueden incluirse desintegrantes en las formulaciones orales para facilitar la disolución. Los desintegrantes, que incluyen agentes permeabilizantes y absorbentes, son capaces de atraer agua o saliva hacia el interior de las formulaciones orales, lo que promueve la disolución desde el interior y también el exterior de las formulaciones orales. Estos agentes desintegrantes, permeabilizantes y/o absorbentes que pueden utilizarse incluyen almidones, tales como almidón de maíz, almidón de papa, almidones pregelatinizados y modificados de estos, agentes celulósicos, tales como Ac-di-sol, arcillas de montmorillonita, PVP reticulada, edulcorantes, bentonita, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, alginatos, glicolato sódico de almidón, gomas, tales como agar, guar, algarrobo, karaya, pectina, arábica, xantana y tragacanto, sílice con una afinidad elevada para solventes acuosos, tales como sílice coloidal, sílice precipitado, maltodextrinas, beta-ciclodextrinas, polímeros, tales como carbopol, y agentes celulósicos, tales como hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa. La disolución de las formulaciones orales puede facilitarse al incluir tamaños de partícula relativamente pequeños de los ingredientes utilizados.

Los ejemplos de agentes dispersantes o de suspensión incluyen acacia, alginato, dextrano, tragacanto, gelatina, grasas comestibles hidrogenadas, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, jarabe de sorbitol y gomas naturales sintéticas.

Los ejemplos de emulsionantes incluyen acacia y lecitina.

Los saborizantes son compuestos naturales o artificiales utilizados para impartir un sabor agradable y a menudo aroma a las formulaciones orales. Los ejemplos de saborizantes incluyen aceites saborizantes naturales y sintéticos, agentes aromáticos saborizantes, extractos de plantas, hojas, flores y frutos, y combinaciones de estos. Estos saborizantes incluyen aceite de anís, aceite de canela, vainilla, vainillina, cocoa, chocolate, sabor natural a chocolate, mentol, uva, aceite de menta piperita, aceite de gauteriza, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas, aceite de casia; aceites cítricos, tales como aceites de limón, naranja, lima y toronja; y esencias frutales, que incluyen manzana, pera, durazno, baya, mora, dátil, arándano, kiwi, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, ananá y damasco. En modalidades particulares, los saborizantes que pueden usarse incluyen extractos naturales de bayas y sabor natural de bayas mixtas, así como ácido málico y cítrico.

Los deslizantes mejoran el flujo de las mezclas en polvo durante la fabricación y minimizan la variación en peso de la formulación oral. Los ejemplos de deslizantes incluyen dióxido de silicio, sílice coloidal o ahumada, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, almidón de maíz y talco.

Los lubricantes son sustancias utilizadas en formulaciones orales que reducen la fricción durante la compresión de la composición. Los ejemplos de lubricantes incluyen ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de cinc, talco, aceites vegetales y minerales, ácido

benzoico, poli(etilenglicol), behenato de glicerilo, fumarato de estearilo y lauril sulfato sódico.

Los ejemplos de conservantes incluyen p-hidroxibenzoatos de metilo, p-hidroxibenzoatos de propilo y ácido sórbico.

Los ejemplos de edulcorantes incluyen aspartamo, dextrosa, fructosa, jarabe de maíz de alta fructosa, maltodextrina, glicirricinato de monoamonio, dihidrochalcona de neohesperidina, acesulfame potásico, sacarina sódica, stevia, sucralosa y sacarosa.

Algunas modalidades particulares incluyen composiciones deglutibles. Las composiciones deglutibles son las que no se disuelven fácilmente cuando se colocan en la boca y pueden deglutirse sin masticar y sin molestias. Las patentes estadounidenses n.º 5,215,754 y 4,374,082 describen métodos para preparar composiciones deglutibles. En modalidades particulares, las composiciones deglutibles pueden tener una forma que no contiene bordes afilados y un recubrimiento exterior uniforme y liso sustancialmente sin burbujas.

Para preparar composiciones deglutibles, cada uno de los ingredientes puede combinarse para formar una mezcla con un portador adecuado de acuerdo con técnicas convencionales para la formación de compuestos. En modalidades particulares de las composiciones deglutibles, la superficie de las composiciones puede recubrirse con una película polimérica. Este recubrimiento de película tiene varios efectos favorables. Primero, reduce la adhesión de las composiciones a la superficie interior de la boca, mediante lo cual se aumenta la capacidad del sujeto de deglutir las composiciones. Segundo, la película puede ayudar a enmascarar el sabor desagradable de determinados ingredientes. Tercero, el recubrimiento de película puede proteger a las composiciones de la degradación atmosférica. Las películas poliméricas que pueden usarse para preparar las composiciones deglutibles incluyen polímeros de vinilo, tales como polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico y acetato, celulósicos, tales como metil y etilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, acrilatos y metacrilatos, copolímeros, tales como los tipos de ácido vinilmaleico y ácido estirenmaleico, y gomas y resinas naturales, tales como zeína, gelatina, goma laca y acacia.

En modalidades particulares, las formulaciones orales pueden incluir composiciones masticables. Las composiciones masticables son las que tienen un sabor y sensación en la boca agradables, son relativamente blandas y se descomponen fácilmente en piezas más pequeñas, y comienzan a disolverse después de masticarlas de forma tal que se deglutan sustancialmente como solución.

La patente estadounidense n.º 6,495,177 describe métodos para preparar composiciones masticables con una mejor sensación en la boca. La patente estadounidense n.º 5,965,162, describe kits y métodos para preparar unidades comestibles que se desintegran rápidamente en la boca, especialmente al masticarlas.

Con el fin de crear composiciones masticables, deberían incluirse determinados ingredientes para lograr los atributos descritos recientemente. Por ejemplo, las composiciones masticables deberían incluir ingredientes que crean un sabor y una sensación en la boca agradables y promueven una

suavidad y capacidad de disolución en la boca. La siguiente sección describe los ingredientes que pueden ayudar a lograr estas características.

Pueden agregarse azúcares tales como azúcar blanca, jarabe de maíz, sorbitol (solución), maltitol (jarabe), oligosacárido, isomaltooligosacárido, sacarosa, fructosa, lactosa, glucosa, licasina, xilitol, lactitol, eritritol, manitol, isomaltosa, dextrosa, polidextrosa, dextrina, celulosa comprimible, miel comprimible, melazas comprimibles y mezclas de estos, para mejorar la sensación en la boca y el sabor. Puede agregarse dulce pastelero o gomas tales como gelatina, agar, goma arábica, goma guar y carragenano para mejorar la masticabilidad de las composiciones. Los materiales grasos que pueden utilizarse incluyen aceites vegetales (que incluyen aceite de palma, aceite hidrogenado de palma, aceite hidrogenado de germen de maíz, aceite hidrogenado de ricino, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de oleína de palma y aceite de estearina de palma), aceites animales (que incluyen aceite refinado y manteca refinada cuyo punto de fusión se encuentra en el intervalo de 30 a 42 °C), grasa de cacao, margarina, mantequilla y materia grasa.

También pueden usarse polisiloxanos de alquilo (polímeros disponibles en el mercado comercializados en una variedad de intervalos de pesos moleculares y con una variedad de distintos patrones de sustitución) para potenciar la textura, la sensación en la boca, o ambos, de las composiciones masticables. Por “potenciar la textura” se entiende que el polisiloxano de alquilo mejora uno o más de la rigidez, la fragilidad y la masticabilidad de la composición masticable, con respecto a la misma preparación sin el polisiloxano de alquilo. Por “potenciar la sensación en la boca” se entiende que el polisiloxano de alquilo reduce la textura arenosa de la composición masticable luego de haberse licuado en la boca, con respecto a la misma preparación sin el polisiloxano de alquilo.

Los polisiloxanos de alquilo incluyen generalmente una estructura principal polimérica que contiene oxígeno y silicio con uno o más grupos alquilo pendientes de los átomos de silicio de la estructura principal. Dependiendo de su grado, pueden incluir además gel de sílice. Los polisiloxanos de alquilo generalmente son aceites viscosos. Los ejemplos de polisiloxanos de alquilo que pueden utilizarse en composiciones deglutibles, masticables o solubles incluyen polisiloxanos de monoalquilo o dialquilo, donde el grupo alquilo se selecciona independientemente en cada aparición de un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con un grupo fenilo. Un polisiloxano de alquilo específico que puede utilizarse es polisiloxano de dimetilo (generalmente denominado simeticona). Más específicamente, puede utilizarse una preparación de simeticona granular denominada simeticona GS. La simeticona GS es una preparación que contiene 30 % de simeticona USP. La simeticona USP contiene no menos que 90,5 % en peso (CH₃)₃--Si{OSi(CH₃)₂}CH₃ en una mezcla con 4,0 % a 7,0 % en peso de SiO₂.

Para evitar la pegajosidad que puede aparecer en algunas composiciones masticables y para facilitar la conversión de los ingredientes activos en emulsión o suspensión tras su absorción, las composiciones pueden incluir además emulsionantes tales como éster de ácido graso de glicerina,

monoestearato de sorbitán, éster de ácido graso de sacarosa, lecitina y mezclas de estos. En modalidades particulares, uno o más de estos emulsionantes puede estar presente en una cantidad de 0,01 % a 5,0 %, en peso de las formulaciones administradas. Si el nivel de emulsionante es menor o mayor, en modalidades particulares, no puede llevarse a cabo una emulsificación, o puede aumentar el valor de cera.

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma, por ejemplo, de soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como producto seco para su reconstitución con agua u otros vehículos adecuados antes de utilizarse.

Además de los descritos anteriormente, puede utilizarse cualquier agente de relleno y excipiente adecuado para preparar las composiciones deglutibles, masticables y/o solubles, o cualquier otra formulación oral descrita en la presente, siempre y cuando sean coherentes con los objetivos descritos.

Las formulaciones orales también describen comestibles. Los comestibles hacen referencia a cualquier producto que pueda consumirse como comida o bebida. En algunos casos, los comestibles se confeccionan mediante infusión de extractos vegetales en un producto alimenticio. Los ejemplos de comestibles adecuados para utilizarse incluyen dulces, una golosina, pan, un brownie, pastel, queso, chocolate, cocoa, una galleta, gominola, una paleta, una menta, una masa, mantequilla de maní, palomitas de maíz, una barra de proteínas, pasteles de arroz, yogurt, etc. Si bien técnicamente no son comestibles, también pueden utilizarse gomas. Los ejemplos de bebidas incluyen cerveza, jugo, leche saborizada, agua saborizada, licor, leche, ponche, una malteada, refresco, té y agua. En modalidades particulares, los comestibles se confeccionan mediante la combinación de un extracto vegetal con ingredientes utilizados para confeccionar un comestible. Los ejemplos incluyen mantequillas y aceites. Los ejemplos de aceites incluyen aceite de coco, aceite de semilla de uva, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de semilla de papaya, aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de trigo germinado, aceite de germen de trigo o cualquier combinación de estos.

Las formulaciones orales pueden envolverse o envasarse de forma individual como múltiples unidades en uno o más envases, latas, recipientes, blísteres o botellas de cualquier tamaño. Las dosis tienen un tamaño adecuado para proporcionar cantidades terapéuticamente eficaces.

En modalidades particulares, las formulaciones orales incluyen materia vegetal (por ejemplo, partes o extractos de plantas) de al menos 0,1 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 1 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 10 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 20 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 30 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 40 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 50 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 60 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 70 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 80 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 90 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 95 % p/v o p/p de la formulación oral; o al menos 99 % p/v o p/p de la formulación oral.

En modalidades particulares, las formulaciones orales incluyen portador de al menos 0,1 % p/v o p/p

de la formulación oral; al menos 1 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 10 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 20 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 30 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 40 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 50 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 60 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 70 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 80 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 90 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 95 % p/v o p/p de la formulación oral; o al menos 99 % p/v o p/p de la formulación oral.

En modalidades particulares, las formulaciones orales incluyen excipiente de al menos 0,1 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 1 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 10 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 20 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 30 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 40 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 50 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 60 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 70 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 80 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 90 % p/v o p/p de la formulación oral; al menos 95 % p/v o p/p de la formulación oral; o al menos 99 % p/v o p/p de la formulación oral.

En modalidades particulares, pueden utilizarse 10 g de extracto vegetal seco en 150 ml de agua. Esto puede proporcionar una concentración efectiva de entre 1 y 99 % (p/p) de extracto vegetal, entre 2 y 80 % (p/p) de extracto vegetal y entre 5 y 50 % (p/p) de extracto vegetal.

Los excipientes los comercializan empresas tales como Aldrich Chemical Co., FMC Corp, Bayer, BASF, Alexi Fres, Witco, Mallinckrodt, Rhodia, ISP y otras.

Puede hallarse información adicional en WADE & WALLER, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (2da ed. 1994) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 18va Ed. Mack Printing Company, 1990. Además, las formulaciones pueden prepararse para cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza, según lo requiere la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos y/u otros organismos de regulación extranjeros pertinentes.

Las composiciones de base vegetal descritas en la presente pueden usarse para el tratamiento de sujetos (humanos, animales veterinarios (perros, gatos, reptiles, aves, etc.), ganado (caballos, ganado, cabras, cerdos, pollos, etc.) y animales de investigación (monos, ratas, ratones, peces, etc.)). El tratamiento de los sujetos incluye proporcionar de cantidades terapéuticamente eficaces. Las cantidades terapéuticamente eficaces incluyen aquellas que proporcionan cantidades, tratamientos profilácticos y/o tratamientos terapéuticos eficaces.

Una "cantidad eficaz" es la cantidad de composición de base vegetal necesaria para producir un cambio fisiológico deseado en un sujeto. Las cantidades eficaces a menudo se administran con fines investigativos. Las cantidades eficaces representativas descritas en la presente pueden reducir la percepción del dolor en un modelo animal (dolor neuropático, dolor agudo, dolor visceral), estimular el apetito en un modelo animal, reducir convulsiones (por ejemplo, convulsiones epilépticas) en un

modelo animal, revertir la pérdida ósea en un modelo animal, aliviar las migrañas (vasoconstricción de vasos sanguíneos craneales) en un modelo animal, tratar la adicción en un modelo animal, reducir la ansiedad en un modelo animal y/o reducir síntomas de asma en un modelo animal.

Un “tratamiento profiláctico” incluye un tratamiento administrado a un sujeto que no presenta signos ni síntomas de una enfermedad o deficiencia nutricional, o que presenta únicamente signos o síntomas iniciales de una enfermedad o deficiencia nutricional, de forma tal que el tratamiento se administra con el fin de reducir, prevenir o disminuir el riesgo de desarrollar la enfermedad o deficiencia nutricional. Por lo tanto, un tratamiento profiláctico funciona como un tratamiento preventivo contra el desarrollo de enfermedades o deficiencias nutricionales.

Como ejemplo de tratamiento profiláctico, una formulación oral descrita en la presente puede administrarse a un sujeto que corre riesgo de desarrollar una migraña. Un tratamiento profiláctico eficaz de una migraña se produce cuando la cantidad de migrañas por mes experimentadas por un sujeto se reduce al menos 10 % o, en modalidades particulares, 25 %.

Como otro ejemplo de tratamiento profiláctico, una formulación oral descrita en la presente puede administrarse a un sujeto que corre riesgo de tener una convulsión epiléptica. Un tratamiento profiláctico eficaz de convulsiones epilépticas se produce cuando la cantidad de convulsiones por mes se reduce al menos 10 % o, en modalidades particulares, 25 %.

Como otro ejemplo de tratamiento profiláctico, una formulación oral descrita en la presente puede administrarse a un sujeto que corre riesgo de padecer dolor neuropático. Un tratamiento profiláctico eficaz para el dolor neuropático se produce cuando la aparición del dolor neuropático se reduce al menos 10 % o, en modalidades particulares, 25 %, según se mide a través de una evaluación del dolor subjetivo u objetivo.

Como otro ejemplo de tratamiento profiláctico, una formulación oral descrita en la presente puede administrarse a un sujeto que corre riesgo de desarrollar dolor episódico. Un tratamiento profiláctico eficaz para el dolor episódico se produce cuando la aparición del dolor episódico se reduce un 10 % y, en modalidades particulares, un 25 %, según una evaluación del dolor subjetivo u objetivo.

Como otro ejemplo de tratamiento profiláctico, una formulación oral descrita en la presente puede administrarse a un sujeto que corre riesgo de desarrollar náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (CINV, por sus siglas en inglés). Un tratamiento profiláctico eficaz para la CINV se produce cuando la CINV se reduce al menos un 10 % o, en modalidades particulares, un 25 %, según una evaluación de CINV subjetiva u objetiva.

Como ejemplo de un tratamiento profiláctico de una deficiencia nutricional, una formulación oral descrita en la presente puede administrarse a un sujeto que corre riesgo de desarrollar raquitismo por insuficiencia de vitamina C, anemia debido a insuficiencia de hierro en la dieta y/o pérdida ósea debido a una insuficiencia de calcio. Un tratamiento profiláctico eficaz de estas afecciones se produce cuando las afecciones se evitan o se retrasan debido al complemento nutricional con una formulación oral descrita en la presente.

Un “tratamiento terapéutico” incluye un tratamiento administrado a un sujeto que tiene una enfermedad o deficiencia nutricional y se administra al sujeto con el fin de curar o reducir la gravedad de la enfermedad o deficiencia nutricional.

5 Como ejemplo de tratamiento terapéutico, una formulación oral descrita en la presente puede administrarse a un sujeto que padece una migraña. Un tratamiento terapéutico eficaz de la migraña se produce cuando se reduce o alivia por completo la gravedad de la migraña y/o la migraña se resuelve más rápidamente, lo que se mide a través de una evaluación estándar de migrañas subjetivas u objetivas.

10 Otro ejemplo de tratamiento terapéutico incluye la administración de una formulación oral descrita en la presente a un sujeto que experimenta CINV. Un tratamiento terapéutico de CINV se produce cuando se reducen o se detienen los vómitos (o se detienen más rápidamente) y se alivian las náuseas, lo que se mide a través de una evaluación estándar de CINV subjetivas u objetivas.

15 Otro ejemplo de tratamiento terapéutico incluye la administración de una formulación oral descrita a un sujeto que padece osteoporosis. Un tratamiento terapéutico eficaz de la osteoporosis se produce cuando la densidad ósea aumentó un 10 % y, en modalidades particulares, un 25 %.

Otro ejemplo de tratamiento terapéutico incluye la administración de una formulación oral descrita en la presente a un sujeto que tiene ansiedad. Un tratamiento terapéutico eficaz de la ansiedad se produce cuando se reduce o alivia por completo y/o más rápidamente la gravedad de la ansiedad, lo que se mide a través de una evaluación estándar de ansiedad subjetiva u objetiva.

20 Otro ejemplo de tratamiento terapéutico incluye la administración de una formulación oral descrita en la presente a un sujeto que padece esclerosis múltiple. Un tratamiento terapéutico eficaz de la esclerosis múltiple se produce cuando el puntaje de una prueba de caminata aumenta un 10 % y, en modalidades particulares, un 25 %.

25 Como ejemplo de un tratamiento terapéutico de una deficiencia nutricional, una formulación oral descrita en la presente puede administrarse a un sujeto que padece raquitismo por insuficiencia de vitamina C, anemia debido a insuficiencia de hierro en la dieta y/o pérdida ósea debido a una insuficiencia de calcio. Un tratamiento terapéutico eficaz de estas afecciones se produce cuando las afecciones se reducen o se resuelven debido al complemento nutricional con una formulación oral descrita en la presente.

30 Los tratamientos terapéuticos pueden distinguirse de las cantidades eficaces en función de la presencia o ausencia de un componente de investigación en la administración. No obstante, como comprenderá un experto en la técnica, en las cantidades eficaces de ensayos clínicos humanos, los tratamientos profilácticos y los tratamientos terapéuticos pueden superponerse.

35 Para la administración, las cantidades terapéuticamente eficaces (también denominadas dosis en la presente) pueden estimarse inicialmente en función de resultados de ensayos in vitro y/o estudios de modelos animales. Dicha información puede utilizarse para determinar de manera más precisa las dosis útiles en los sujetos de interés.

La cantidad de dosis real administrada a un sujeto particular puede determinarla el sujeto, un médico, veterinario o investigador al tomar en cuenta parámetros tales como factores físicos, fisiológicos y psicológicos que incluyen objetivo, peso corporal, afección, intervenciones terapéuticas anteriores o simultáneas y/o la idiopatía del sujeto.

- 5 Las dosis útiles pueden encontrarse dentro del intervalo de 0,1 a 5 µg/kg o de 0,5 a 1 µg/kg. En otros ejemplos no taxativos, una dosis puede incluir 1 µg /kg, 5 µg /kg, 10 µg /kg, 15 µg /kg, 20 µg /kg, 25 µg /kg, 30 µg /kg, 35 µg/kg, 40 µg/kg, 45 µg/kg, 50 µg/kg, 55 µg/kg, 60 µg/kg, 65 µg/kg, 70 µg/kg, 75 µg/kg, 80 µg/kg, 85 µg/kg, 90 µg/kg, 95 µg/kg, 100 µg/kg, 150 µg/kg, 200 µg/kg, 250 µg/kg, 350 µg/kg, 400 µg/kg, 450 µg/kg, 500 µg/kg, 550 µg/kg, 600 µg/kg, 650 µg/kg, 700 µg/kg, 750 µg/kg, 800 µg/kg, 850 µg/kg, 900 µg/kg, 950 µg/kg, 1000 µg/kg, 0,1 a 5 mg/kg o de 0,5 a 1 mg/kg. En otros ejemplos no taxativos, una dosis puede incluir 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 65 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 80 mg/kg, 85 mg/kg, 90 mg/kg, 95 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 350 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 500 mg/kg, 550 mg/kg, 600 mg/kg, 650 mg/kg, 700 mg/kg, 750 mg/kg, 800 mg/kg, 850 mg/kg, 900 mg/kg, 950 mg/kg, 1000 mg/kg o más.
- 10
- 15

Las cantidades terapéuticamente eficaces pueden lograrse al administrar dosis individuales o múltiples durante el transcurso de un régimen de tratamiento (por ejemplo, cada hora, cada 2 horas, cada 3 horas, cada 4 horas, cada 6 horas, cada 9 horas, cada 12 horas, cada 18 horas, de forma diaria, cada dos días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, cada 6 días, de forma semanal, cada 2 semanas, cada 3 semanas o de forma mensual).

20

Uno o más agentes activos pueden administrarse de manera simultánea o dentro de una ventana temporal seleccionada, tal como dentro de ventanas temporales de 10 minutos, 1 hora, 3 horas, 10 horas, 15 horas, 24 horas o 48 horas o cuando los agentes activos complementarios se encuentran dentro de una ventana terapéutica pertinente desde el punto de vista clínico.

- 25 Los Ejemplos de modalidades y los Ejemplos que figuran más adelante se incluyen para demostrar modalidades particulares de la descripción. Los expertos en la técnica deberían reconocer, en vista de la presente descripción, que pueden realizarse muchos cambios en las modalidades específicas descritas en la presente y aun así obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la descripción.

30

Ejemplos de modalidades

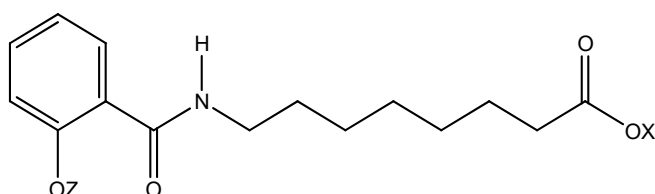
1. Una composición de base vegetal que incluye materia vegetal y un aminoácido graso *N*-acilado o una sal de este.

2. Una composición de base vegetal de la modalidad 1, que incluye un producto botánico.

- 35 3. Una composición de base vegetal de la modalidad 1 o 2, donde la materia vegetal se deriva de *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caledonicum*, *Calophyllum inophyllum*, *Calophyllum soulattri*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea*

barbata, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Nicotiana tabacum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Curcuma longa*, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* y *Acer* spp, o un extracto de estas.

- 5 4. Una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 1-3, donde la materia vegetal se deriva del cannabis.
5. Una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 1-4, donde la materia vegetal se deriva de *Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis* o *Cannabis indica*.
6. Una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 1-5, que incluye un extracto
- 10 de cannabis.
7. Una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 1-6, que incluye cannabinoides.
8. Una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 1-7, que incluye Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC),
- 15 cannabinol (CBN), cannabinodiol (CBDL), cannabiciolol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabicromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), éter monometílico de cannabigerol (CBGM), ácido cannabinerólico, ácido cannabidiólico (CBDA), variante de propilo de cannabinol (CBNV), cannabitol (CBO), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), ácido tetrahidrocannabivarínico (THCVA) y/o mezclas de estos.
- 20 9. Una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 1-8, que incluye compuestos flavonoides, terpenos o terpenoides.
10. Una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 1-9, donde el aminoácido graso *N*-acilado incluye uno o más de los Compuestos I-XXXV (Figura 3) o Compuestos a-r (Figura 4).
- 25 11. Una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 1-10, donde el aminoácido graso *N*-acilado incluye monosodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato, disodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato y ácido *N*-(saliciloil)-8-aminocaprílico.
12. Una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 1-11, donde el aminoácido graso *N*-acilado o sal de este incluye



30

donde X y Z son independientemente H, un catión monovalente, un catión metálico divalente o un catión orgánico.

13. Una composición de base vegetal de la modalidad 12, donde el catión monovalente incluye sodio

- o potasio.
14. Una composición de base vegetal de la modalidad 12, donde el catión metálico incluye calcio o magnesio.
- 5 15. Una composición de base vegetal de la modalidad 12, donde el catión orgánico incluye amonio o tetrametilamonio.
16. La composición de base vegetal de la modalidad 12, donde X es H.
17. La composición de base vegetal de la modalidad 12, donde X es un catión monovalente que incluye sodio o potasio.
- 10 18. La composición de base vegetal de la modalidad 12, donde X es un catión metálico que incluye calcio o magnesio.
19. La composición de base vegetal de la modalidad 12, donde X es un catión orgánico que incluye amonio o tetrametilamonio.
20. La composición de base vegetal de la modalidad 12, donde Z es H.
21. La composición de base vegetal de la modalidad 12, donde Z es un catión monovalente que
15 comprende sodio o potasio.
22. La composición de base vegetal de la modalidad 12, donde Z es un catión divalente que comprende calcio o magnesio.
23. La composición de base vegetal de la modalidad 12, donde X es H y Z es H.
24. La composición de base vegetal de la modalidad 12, donde X es H y Z es sodio.
- 20 25. La composición de base vegetal de la modalidad 12, donde X es sodio y Z es sodio.
26. Una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 1-25, donde el aminoácido graso *N*-acilado proporciona un beneficio de administración.
27. Una composición de base vegetal de la modalidad 26, donde el beneficio de administración es un beneficio de administración que depende de la dosis.
- 25 28. Una composición de base vegetal de la modalidad 27, donde el beneficio de administración que depende de la dosis se produce a una dosis de 100-200 mg.
29. Una composición de base vegetal de la modalidad 26, donde el beneficio de administración incluye uno o más de mayor absorción de un componente medido de materia vegetal, mayor biodisponibilidad de un componente medido de materia vegetal, comienzo más rápido de la acción
30 de un componente medido de materia vegetal, mayores concentraciones pico de un componente medido de materia vegetal, menor tiempo hasta las concentraciones pico de un componente medido de materia vegetal, menor duración de la acción, mayor eficacia terapéutica subjetiva, mayor eficacia terapéutica objetiva, mejor gusto y mejor sensación en la boca en comparación con una composición de control sin el aminoácido graso *N*-acilado.
- 35 30. Una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 1-29, donde la composición de base vegetal es una composición medicinal.
31. Una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 1-30, donde la composición

de base vegetal es un suplemento nutricional.

32. Una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 1-31, que incluye un tensioactivo, detergente, azona, pirrolidona, glicol o sal biliar.

33. Una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 1-32, que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de materia vegetal.

34. Una composición de base vegetal de la modalidad 33, donde la cantidad terapéuticamente eficaz trata un síntoma de hipotiroidismo adquirido, gastritis aguda, adicción, ADHD, agorafobia, SIDA, anorexia relacionada con el SIDA, alcoholismo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), anquilosis, ansiedad, artritis, síndrome de Asperger, asma, aterosclerosis, autismo, enfermedades autoinmunitarias, infecciones bacterianas, trastorno bipolar, pérdida ósea, trastornos de la sangre, lesión cerebral/apoplejía, caquexia, cáncer, síndrome del túnel carpiano, parálisis cerebral, enfermedad de disco cervical, síndrome cervicobraquial, síndrome de fatiga crónica, dolor crónico, cefalea en racimos, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, fibrosis quística, depresión, dermatitis, diabetes, distonia, trastornos alimenticios, eccema, epilepsia, fiebre, fibromialgia, gripe, infección fúngica, trastornos gastrointestinales, glaucoma, glioma, enfermedad de Grave, enfermedad coronaria, hepatitis, herpes, enfermedad de Huntington, hipertensión, impotencia, incontinencia, mortalidad infantil, inflamación, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), insomnio, fibrosis hepática, enfermedad de las vacas locas, menopausia, trastornos metabólicos, migrañas, mareo, SARM, esclerosis múltiple (EM), distrofia muscular, lesiones de la mucosa, síndrome ungueopatelar, náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer, neuroinflamación, adicción a la nicotina, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), dolor, pancreatitis, trastorno de pánico, enfermedad de Parkinson, enfermedad periodontal, neuropatía periférica, dolor del miembro fantasma, alergia a la hiedra venenosa, síndrome premenstrual (PMS), miopatía miotónica proximal, trastorno de estrés postraumático (PTSD), psoriasis, enfermedad de Raynaud, síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, escleroderma, choque séptico, herpes zóster), enfermedad falciforme, convulsiones, apnea del sueño, trastornos del sueño, lesiones espinales, estrés, tartamudeo, trastorno de la articulación temporomandibular (TMJ), cefaleas por tensión, tinnitus, síndrome de Tourette, recuerdos traumáticos, síndrome de debilitamiento y abstinencia.

35. Una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 1-34, que incluye vitaminas o minerales.

36. Una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 1-34, que incluye vitaminas y minerales.

37. Una composición de base vegetal de las modalidades 35 o 36, donde las vitaminas se seleccionan de una o más de Vitamina A, Vitamina B1, Vitamina B6, Vitamina B12, Vitamina C, Vitamina D, Vitamina E o Vitamina K.

38. Una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 35-36, donde los minerales

se seleccionan de uno o más de calcio, cromo, yodo, hierro, magnesio, selenio o cinc.

39. Una formulación oral que incluye una composición de base vegetal de cualquiera de las modalidades 1-38.

40. Una formulación oral de la modalidad 39, donde la formulación oral es deglutible o masticable.

5 41. Una formulación oral de la modalidad 39 o 40, donde la formulación oral es líquida o sólida.

42. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 39-41, donde la formulación oral es una solución, suspensión o atomización.

43. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 39-41, donde la formulación oral es un comprimido, cápsula o sobre.

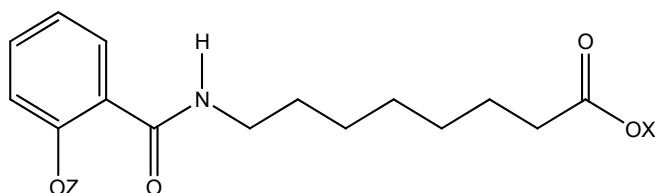
10 44. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 39-43, donde la formulación oral es saborizada.

45. Un método para preparar una formulación oral de cannabis que tiene un comienzo más rápido de la acción, donde el método comprende agregar un potenciador de la absorción a la formulación oral de cannabis y donde la formulación oral de cannabis tiene un comienzo más rápido de la acción que una formulación oral de cannabis sin un potenciador de la absorción.

15 46. El método de la modalidad 45, donde el potenciador de la absorción es un aminoácido graso *N*-acilado o una sal de este.

47. El método de la modalidad 45 o 46, donde el aminoácido graso *N*-acilado o sal de este comprende

20 48. El método de cualquiera de las modalidades 45-47, donde el aminoácido graso *N*-acilado se selecciona de monosodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato, disodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato y ácido *N*-(saliciloil)-8-aminocaprílico.



25 donde X y Z son independientemente H, un catión monovalente, un catión metálico divalente o un catión orgánico.

49. Un método para tratar a un sujeto que lo necesite, que incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de cualquiera de las modalidades 1-39 o una formulación de las modalidades 40-45, mediante lo cual se trata al sujeto que lo necesita.

30 50. Un método de la modalidad 50, donde la cantidad terapéuticamente eficaz proporciona una cantidad eficaz, un tratamiento profiláctico y/o un tratamiento terapéutico.

51. Un método para reducir o eliminar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno en un

35 sujeto humano,

donde dicho método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de cualquiera de las modalidades 1-39 o formulación oral de cualquiera de las

modalidades 40-45, mediante lo cual se reducen o eliminan uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno, y

donde dicha enfermedad o trastorno es hipotiroidismo adquirido, gastritis aguda, adicción, ADHD, agorafobia, SIDA, anorexia relacionada con el SIDA, alcoholismo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), anquilosis, ansiedad, artritis, síndrome de Asperger, asma, aterosclerosis, autismo, enfermedades autoinmunitarias, infecciones bacterianas, trastorno bipolar, pérdida ósea, trastornos de la sangre, lesión cerebral/apoplejía, caquexia, cáncer, síndrome del túnel carpiano, parálisis cerebral, enfermedad de disco cervical, síndrome cervicobraquial, síndrome de fatiga crónica, dolor crónico, cefalea en racimos, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, fibrosis quística, depresión, dermatitis, diabetes, distonia, trastornos alimenticios, eccema, epilepsia, fiebre, fibromialgia, gripe, infección fúngica, trastornos gastrointestinales, glaucoma, glioma, enfermedad de Grave, enfermedad coronaria, hepatitis, herpes, enfermedad de Huntington, hipertensión, impotencia, incontinencia, mortalidad infantil, inflamación, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), insomnio, fibrosis hepática, enfermedad de las vacas locas, menopausia, trastornos metabólicos, migrañas, mareo, SARM, esclerosis múltiple (EM), distrofia muscular, lesiones de la mucosa, síndrome ungueopatelar, náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer, neuroinflamación, adicción a la nicotina, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), osteoporosis, osteopenia, dolor, pancreatitis, trastorno de pánico, enfermedad de Parkinson, enfermedad periodontal, neuropatía periférica, dolor del miembro fantasma, alergia a la hiedra venenosa, síndrome premenstrual (PMS), miopatía miotónica proximal, trastorno de estrés postraumático (PTSD), psoriasis, enfermedad de Raynaud, síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, escleroderma, choque séptico, herpes zóster), enfermedad falciforme, convulsiones, apnea del sueño, trastornos del sueño, lesiones espinales, estrés, tartamudeo, trastorno de la articulación temporomandibular (TMJ), cefaleas por tensión, tinnitus, síndrome de Tourette, recuerdos traumáticos, síndrome de debilitamiento o síndrome de abstinencia.

Ejemplos. Forma de dosificación oral de cannabinoide que proporciona una mayor biodisponibilidad y un tiempo menor hasta el comienzo del efecto. Al considerar la gran cantidad de afecciones médicas que pueden beneficiarse de la terapia con cannabis, existe una necesidad no satisfecha de un producto de acción más rápida que proporcione una mayor biodisponibilidad en un formato oral. Los productos orales de cannabis actuales incluyen formas de dosificación farmacéuticas tradicionales y comestibles que se ven desafiadas por la baja biodisponibilidad, y el tiempo prolongado hasta el comienzo de la acción. La presente descripción hace frente a los defectos de todos los productos orales de cannabis disponibles en la actualidad para proporcionar un mejor tiempo hasta el comienzo del efecto y una mayor biodisponibilidad.

Ejemplo 1. Ejemplos de formulaciones. Formulación de solución. El cannabis y uno o más

aminoácidos grasos *N*-acilados se combinan en una mezcla de solventes acuosos/orgánicos. La mezcla resultante se agita de forma vigorosa durante una hora. Si la solución está incompleta, puede agregarse un tensioactivo y puede continuarse agitando para preparar la formulación final.

Formulación de suspensión. El cannabis y uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados se combinan en agua, una mezcla de solventes acuosos/orgánicos o una mezcla de solventes orgánicos. La mezcla resultante puede agitarse para efectuar la suspensión.

Formulación de solución. El cannabis y uno o más agentes potenciadores de la absorción se combinan en una mezcla de solventes acuosos/orgánicos. La mezcla resultante se agita de forma vigorosa durante una hora. Si la solución está incompleta, puede agregarse un tensioactivo y puede continuarse agitando para preparar la formulación final.

Formulación de suspensión. El cannabis y uno o más agentes potenciadores de la absorción se combinan en agua, una mezcla de solventes acuosos/orgánicos o una mezcla de solventes orgánicos. La mezcla resultante puede agitarse para efectuar la suspensión.

Composición de cápsula de gelatina. Una formulación de suspensión o formulación de solución puede rellenar una cápsula de gelatina para que contenga hasta 1 g de cannabis. La cápsula de gelatina puede tratarse con un recubrimiento entérico o utilizarse sin recubrimiento.

Composición de comprimido/cápsula. La formulación de solución y la formulación de suspensión pueden secarse mediante evaporación, liofilización o secado por aspersión. El producto seco resultante puede combinarse con excipientes de formación de comprimidos y compactarse para formar comprimidos o cápsulas que contengan hasta 1 g de cannabis. De manera alternativa, el producto seco puede rellenar cápsulas.

Ejemplo 2. Comienzo y duración de la acción de la composición de cannabis/SNAC administrada por vía oral. Este estudio se diseñó para evaluar la utilidad de SNAC para permitir una forma oral de rápida acción de cannabis.

Selección de participantes. Se inscribieron seis participantes en el estudio para que ingirieran composiciones de cannabis y registraran el comienzo, duración e intensidad de la euforia y/o disforia inducidas por el cannabis. Los participantes del estudio participaron en dos pruebas separadas: 1) uso de una sustancia de control, que incluyó extracto de cannabis líquido disuelto en etanol acuoso y 2) uso de una sustancia de prueba, que incluyó el extracto de cannabis líquido disuelto en etanol acuoso, así como SNAC.

Formulaciones. El concentrado de cannabis seleccionado se encuentra disponible en el mercado y se proporcionó a los participantes en una solución de etanol. El concentrado contiene 8 mg de THC por dosis. Se seleccionó porque contiene un porcentaje elevado de THC, que proporciona un efecto notorio sobre la “euforia” indicada por el usuario. Se utilizó etanol acuoso como solvente porque disuelve de forma eficaz el extracto de cannabis, así como el SNAC.

Métodos. Para el experimento de Control, cada participante mezcló el concentrado de cannabis con

15 ml (una cucharada) de etanol acuoso e inmediatamente deglutió la mezcla.

Para el experimento de Prueba, cada participante mezcló el concentrado de cannabis con una solución premezclada de etanol acuoso y 200 mg de SNAC, e inmediatamente deglutió la mezcla disuelta.

- 5 Tanto para el experimento de Control y el experimento de Prueba, cada participante registró el momento de la administración de la dosis, el momento del comienzo de la euforia y/o disforia y el nivel observado de euforia y/o disforia en intervalos de quince minutos durante cinco horas después de la administración de la dosis de cannabis. La euforia y la disforia se informaron mediante el uso de un valor de la escala, dentro de un intervalo de 1-10. La Tabla 1 muestra descripciones de los
- 10 niveles de euforia y disforia para cada valor de la escala.

Tabla 1: Valores de la escala para informar la euforia y la disforia

Valor de la escala	Descripción
0	Ningún efecto observado
1-2	Efecto leve observado; posiblemente psicológico
3-4	Efecto preciso pero leve
5-6	Efecto sustancial preciso
7-8	Efecto fuerte
9-10	Efecto intenso

- 15 Resultados. Los resultados que se muestran a continuación son los valores promedio de la escala obtenidos para los seis participantes (también se muestran en las Figuras 5A y 5B).

Tabla 2: Experimento de control (n=6)

Tiempo real	Tiempo desde el inicio	“Euforia” observada (0 – 10)	“Disforia” observada (0 – 10)
12:00 PM	0:00		
12:15 PM	0:15	0,17	0,00
12:30 PM	0:30	0,50	0,00
12:45 PM	0:45	0,83	0,17
1:00 PM	1:00	1,33	0,17
1:15 PM	1:15	1,67	0,50
1:30 PM	1:30	1,83	0,67
1:45 PM	1:45	1,83	0,83
2:00 PM	2:00	2,00	0,50
2:15 PM	2:15	2,17	0,50

2:30 PM	2:30	1,83	0,33
2:45 PM	2:45	1,67	0,33
3:00 PM	3:00	2,17	0,33
3:15 PM	3:15	1,33	0,17
3:30 PM	3:30	1,17	0,00
3:45 PM	3:45	1,00	0,00
4:00 PM	4:00	1,00	0,00
4:15 PM	4:15	0,83	0,00
4:30 PM	4:30	0,67	0,00
4:45 PM	4:45	0,50	0,00
5:00 PM	5:00	0,17	0,00

Tabla 3: Experimento de Prueba (n=6)

Tiempo real	Tiempo desde el inicio	“Euforia” observada	“Disforia” observada
12:00 PM	0:00	(0 – 10)	(0 – 10)
12:03 PM	0:03	3,83	0,67
12:15 PM	0:15	3,83	0,67
12:30 PM	0:30	4,67	0,83
12:45 PM	0:45	4,33	0,50
1:00 PM	1:00	4,33	0,50
1:15 PM	1:15	3,67	0,67
1:30 PM	1:30	2,00	0,17
1:45 PM	1:45	1,83	0,17
2:00 PM	2:00	1,83	0,00
2:15 PM	2:15	1,67	0,00
2:30 PM	2:30	1,83	0,00
2:45 PM	2:45	1,50	0,00
3:00 PM	3:00	1,33	0,17
3:15 PM	3:15	1,33	0,17
3:30 PM	3:30	1,50	1,00
3:45 PM	3:45	1,33	0,00
4:00 PM	4:00	0,50	0,00
4:15 PM	4:15	0,17	0,00
4:30 PM	4:30	0,17	0,00
4:45 PM	4:45	0,00	0,00

5:00 PM	5:00	0,00	0,00
---------	------	------	------

Comienzo: Los seis participantes informaron euforia en menos de cinco minutos de la ingesta de la formulación de cannabis/SNAC (Prueba), donde el tiempo de comienzo se encontró dentro del intervalo entre dos y cinco minutos. Por el contrario, el primer punto temporal de la euforia informado por los participantes después de la ingesta de la formulación de cannabis solo (Control) fue quince minutos después de la ingesta, donde el tiempo del comienzo se encontró dentro del intervalo de quince minutos a una hora y quince minutos (ver Figuras 6A-6F para los resultados de participantes individuales). A los quince minutos después de la ingesta, el valor promedio informado de la escala de euforia fue de 3,8 para la formulación de cannabis/SNAC (Prueba). En contraposición, quince minutos después de la ingesta de la formulación de cannabis solo (Control), el valor promedio informado de la escala de euforia fue de 0,17 (ver Figuras 5A-5B para los promedios de cada punto temporal).

Intensidad: El valor promedio de la escala de euforia pico después de la ingesta de la formulación de cannabis/SNAC (Prueba) fue de 4,7, que se produjo treinta minutos después de la ingesta. En contraposición, el valor promedio más alto de la escala de euforia después de la ingesta de la formulación de cannabis solo (Control) fue de 2,2, que fue en el punto temporal de dos horas y quince minutos (ver Figuras 5A y 5B). Por lo tanto, la ingesta de la formulación de cannabis/SNAC llevó a una intensidad pico mayor de la euforia, que se produjo un promedio de una hora y cuarenta y cinco minutos más rápido que con la ingesta de la formulación de cannabis solo. La intensidad de la disforia observada fue mínima tanto para la Prueba como para el Control, con un valor promedio pico de la escala de 0,83 para ambos experimentos.

Duración: Los resultados indican que la adición de un potenciador de la absorción no acorta la acción del cannabis.

En resumen, la adición de un potenciador de la absorción, tal como SNAC, en una formulación de dosificación oral de cannabis proporciona un comienzo más rápido de la acción y una mayor intensidad de la acción en un nivel de actividad pico del cannabis. Además, el potenciador de la absorción no tuvo ningún efecto sobre la duración de la acción del cannabis.

Ejemplo 3. Comienzo y duración de la acción de la composición de cannabis/SNAC administrada por vía oral con una dosis baja de SNAC. Este estudio se diseñó para evaluar la utilidad de SNAC para permitir una forma oral de rápida acción de cannabis con una dosis baja.

Selección de participantes. Se inscribieron tres participantes en el estudio para que ingirieran composiciones de cannabis y registraran el comienzo, duración e intensidad de la euforia y/o disforia inducidas por el cannabis. Los participantes del estudio participaron en dos pruebas separadas: 1) uso de una sustancia de control, que incluyó extracto de cannabis líquido disuelto en etanol acuoso y 2) uso de una sustancia de prueba, que incluyó el extracto de cannabis líquido disuelto en etanol

acuoso, así como SNAC.

Formulaciones. El concentrado de cannabis seleccionado se encuentra disponible en el mercado y se proporcionó a los participantes en una solución de etanol. El concentrado contiene 8 mg de THC por dosis. Se seleccionó porque contiene un porcentaje elevado de THC, que proporciona un efecto notorio sobre la “euforia” indicada por el usuario. Se utilizó etanol acuoso como solvente porque

Métodos. Para el experimento de Control, cada participante mezcló el concentrado de cannabis con 15 ml (una cucharada) de etanol acuoso e inmediatamente deglutió la mezcla.

Para el experimento de Prueba, cada participante mezcló el concentrado de cannabis con una solución premezclada de etanol acuoso y 100 mg de SNAC, e inmediatamente deglutió la mezcla disuelta.

Tanto para el experimento de Control y el experimento de Prueba, cada participante registró el momento de la administración de la dosis, el momento del comienzo de la euforia y/o disforia y el nivel observado de euforia y/o disforia en intervalos de quince minutos durante cinco horas después de la administración de la dosis de cannabis. La euforia y la disforia se informaron mediante el uso de un valor de la escala, dentro de un intervalo de 1-5. La Tabla 1 muestra descripciones de los niveles de euforia y disforia para cada valor de la escala.

Resultados. Los resultados se combinan con los datos del Ejemplo 2 y se indican para todos los participantes en la Figura 7.

Comienzo: Los tres participantes informaron euforia en menos de cinco minutos de la ingesta de la formulación de cannabis/SNAC (Prueba), donde el tiempo de comienzo se encontró dentro del intervalo entre dos y cinco minutos. Por el contrario, el primer punto temporal de la euforia informado por los participantes después de la ingesta de la formulación de cannabis solo (Control) fue quince minutos después de la ingesta, donde el tiempo del comienzo se encontró dentro del intervalo de quince minutos a una hora y quince minutos. A los quince minutos después de la ingesta, el valor promedio informado de la escala de euforia fue de 3,0 para la formulación de cannabis/SNAC (Prueba). En contraposición, quince minutos después de la ingesta de la formulación de cannabis solo (Control), el valor promedio informado de la escala de euforia fue de 0,25.

Intensidad: El valor promedio de la escala de euforia pico después de la ingesta de la formulación de cannabis/SNAC (Prueba) fue de 3,4, que se produjo treinta minutos después de la ingesta. En contraposición, el valor promedio más alto de la escala de euforia después de la ingesta de la formulación de cannabis solo (Control) fue de 2,2, que fue en el punto temporal de dos horas y quince minutos. En comparación con el Ejemplo 2 donde la dosis de SNAC fue de 200 mg, los participantes del Ejemplo 3 ingirieron solo 100 mg de SNAC combinados con la misma cantidad de cannabis utilizada en el Ejemplo 2. Esta cantidad reducida de SNAC tuvo como resultado un efecto reducido del cannabis que demuestra una relación clara de respuesta a la dosis entre el efecto observado del cannabis (euforia) y la dosis de SNAC. Congruente con el Ejemplo 2, la ingesta de la formulación de

cannabis/SNAC llevó a una intensidad pico mayor de la euforia, que se produjo un promedio de una hora y cuarenta y cinco minutos más rápido que con la ingesta de la formulación de cannabis solo. Duración: Los resultados indican que la adición de un potenciador de la absorción no acorta la acción del cannabis.

- 5 En resumen, la adición de un potenciador de la absorción, tal como SNAC, en una formulación de dosificación oral de cannabis proporciona un comienzo más rápido de la acción y una mayor intensidad de la acción en un nivel de actividad pico del cannabis. Además, el potenciador de la absorción no tuvo ningún efecto sobre la duración de la acción del cannabis. La cantidad variable de SNAC produce una relación clara de respuesta a la dosis entre el efecto observado del cannabis
- 10 (euforia) y la dosis de SNAC.

Tal como comprenderá el experto en la técnica, cada modalidad descrita en la presente puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en su elemento, etapa, ingrediente o componente establecido particular. Por lo tanto, debería interpretarse que los términos “incluye” o “que incluye” indican: “comprende, consiste en, o consiste esencialmente en”. Tal como se utiliza en la presente,

15 el término de transición “comprender” o “que comprende” significa “incluye, de modo no taxativo” y permite la inclusión de elementos, etapas, ingredientes o componentes no especificados, incluso en cantidades importantes. La expresión de transición “que consiste en” excluye todo elemento, etapa, ingrediente o componente no especificado. La expresión de transición “que consiste esencialmente en” limita el alcance de la modalidad a los elementos, etapas, ingredientes o componentes

20 especificados y a los que no afecten de manera fundamental la modalidad. Tal como se usa en la presente, un efecto fundamental provocaría una reducción estadísticamente significativa de un beneficio de administración al evaluarse en un protocolo experimental descrito en la presente.

A menos que se indique lo contrario, debe entenderse que todas las cifras que expresen cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción y otras utilizadas

25 en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones se encuentran modificadas en todos los casos por la expresión “alrededor de”. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos presentados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar en función de las propiedades deseadas que se busca obtener en la presente invención. Como mínimo, y no en un intento de limitar la aplicación de la doctrina de

30 equivalentes al alcance de las reivindicaciones, todo parámetro numérico debe interpretarse, al menos, a la luz de la cantidad de cifras significativas informadas y mediante la aplicación de las técnicas habituales de redondeo. Cuando sea necesaria una mayor claridad, la expresión “alrededor de” tiene el significado que generalmente le atribuye el experto en la técnica cuando se usa junto con un valor o intervalo numérico indicado, es decir, denota un tanto más o un tanto menos que el valor

35 o intervalo indicado, hasta dentro de un intervalo $\pm 20\%$ del valor indicado; $\pm 19\%$ del valor indicado; $\pm 18\%$ del valor indicado; $\pm 17\%$ del valor indicado; $\pm 16\%$ del valor indicado; $\pm 15\%$ del valor indicado; $\pm 14\%$ del valor indicado; $\pm 13\%$ del valor indicado; $\pm 12\%$ del valor indicado; $\pm 11\%$ del

valor indicado; $\pm 10\%$ del valor indicado; $\pm 9\%$ del valor indicado; $\pm 8\%$ del valor indicado; $\pm 7\%$ del valor indicado; $\pm 6\%$ del valor indicado; $\pm 5\%$ del valor indicado; $\pm 4\%$ del valor indicado; $\pm 3\%$ del valor indicado; $\pm 2\%$ del valor indicado; o $\pm 1\%$ del valor indicado.

Sin perjuicio de que los intervalos y los parámetros numéricos que indican el amplio alcance de la invención sean aproximaciones, los valores numéricos que se indican en los ejemplos específicos se indican de la forma más precisa posible. No obstante, todo valor numérico contiene inherentemente determinados errores que se producen necesariamente a partir de la desviación estándar hallada en sus mediciones de análisis respectivas.

Los términos “un”, “uno” y “el” y los referentes similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones que figuran a continuación) deben interpretarse como abarcativos tanto del singular como del plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. Se pretende que la mención de intervalos de valores de la presente sirva meramente como un método abreviado para hacer referencia de manera individual a cada valor separado que se encuentre dentro del intervalo. A menos que se indique lo contrario en la presente, cada valor individual se incorpora a la memoria descriptiva tal como si se hubiera mencionado en forma individual en la presente. Todos los métodos descritos en la presente pueden llevarse a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente o en caso de que el contexto lo contradiga claramente. Se pretende que el uso de todos y cada uno de los ejemplos o expresiones ilustrativas (por ejemplo, “tal como”) proporcionadas en la presente meramente ilustre mejor la invención y no presente una limitación del alcance de la invención que se reivindica de otra forma. Ninguna expresión de la memoria descriptiva debe interpretarse como una indicación de algún elemento no reivindicado esencial para la puesta en práctica de la invención.

Las agrupaciones de elementos o modalidades alternativos de la invención descritos en la presente no deben interpretarse como limitaciones. Puede hacerse referencia a cada miembro del grupo y se puede reivindicar de forma individual o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentran en la presente. Se prevé que uno o más de los miembros de un grupo pueda incluirse o eliminarse de un grupo por motivos de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produzca una de estas inclusiones o eliminaciones, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo según se modificó y, por consiguiente, cumple con la descripción escrita de todos los grupos de Markush utilizados en las reivindicaciones adjuntas.

Se describen en la presente determinadas modalidades de la presente invención, incluso la mejor forma conocida por los inventores para llevar a cabo la invención. Desde luego, serán evidentes para los expertos en la técnica variaciones de estas modalidades descritas tras la lectura de la descripción que antecede. Los inventores esperan que los expertos utilicen dichas variaciones según sea adecuado y pretenden que la invención se ponga en práctica de una forma distinta a la que se describe específicamente en la presente. Por consiguiente, esta invención incluye todas las

modificaciones y equivalentes del objeto descrito en las reivindicaciones adjuntas a la presente que permita la legislación aplicable. Asimismo, la invención abarca toda combinación de los elementos descritos anteriormente en todas sus variaciones posibles, a menos que se indique lo contrario en la presente o que lo contradiga claramente el contexto.

- 5 Además, se han realizado diversas referencias a patentes, publicaciones impresas, artículos de revistas y otros textos escritos en la presente memoria descriptiva (materiales mencionados en la presente). Cada uno de los materiales mencionados se incorpora de forma individual a la presente mediante esta referencia en su totalidad para sus indicaciones mencionadas.

10 Por último, debe entenderse que las modalidades de la invención descritas en la presente ilustran los principios de la presente invención. El alcance de la invención puede comprender otras modificaciones que pueden emplearse. Por lo tanto, a modo de ejemplo, pero de forma no taxativa, pueden utilizarse configuraciones alternativas de la presente invención de acuerdo con las indicaciones de la presente. Por consiguiente, la presente invención no se encuentra limitada en forma precisa a lo que se muestra y describe.

- 15 Los detalles particulares que se muestran en la presente son meramente a modo de ejemplo y a fines de mención ilustrativa de las modalidades preferidas de la presente invención, y se presentan para proporcionar lo que se considera es la descripción más útil y fácilmente comprensible de los principios y aspectos conceptuales de diversas modalidades de la invención. En este sentido, no se intenta mostrar los detalles estructurales de la invención de forma más detallada de lo necesario para
20 la comprensión cabal de la invención, donde la descripción junto con las figuras y/o los ejemplos pondrán en evidencia para los expertos en la técnica cómo se pueden poner en práctica las diversas formas de la invención.

- Se pretende que las definiciones y explicaciones utilizadas en la presente descripción prevalezcan en cualquier interpretación futura, a menos que se modifiquen claramente y sin ambigüedades en los
25 siguientes ejemplos o cuando la aplicación del significado haga que cualquier interpretación carezca de sentido o carezca esencialmente de sentido. En los casos en los que la interpretación del término lo deje sin sentido o esencialmente sin sentido, la definición debería tomarse de la 3.^a edición del diccionario Webster o de un diccionario conocido por los expertos en la técnica, tal como el diccionario Oxford de bioquímica y biología molecular (Ed. Anthony Smith, Oxford University Press,
30 Oxford, 2004).