

COMPUESTOS MEDICINALES Y SUPLEMENTOS NUTRICIONALES

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/441,908, presentada el 3 de enero de 2017, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia como si se hubiese establecido de forma completa en la presente.

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

La descripción actual proporciona cannabinoides sintéticos en diversas combinaciones de portador. Los portadores pueden incluir aminoácidos grasos *N*-acilados, potenciadores de penetración y/o diversos otros portadores favorables. Las composiciones que incluyen un cannabinoide sintético y un portador pueden crear beneficios en la administración.

ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN

Los cannabinoides son una clase diversa de compuestos que interactúan con los receptores cannabinoides y los activan. Hay tres clases de cannabinoides: 1) endocannabinoides, que se producen de forma natural en el cuerpo de seres humanos y otros animales, 2) fitocannabinoides, que son producidos por las plantas y 3) cannabinoides sintéticos, que son cannabinoides producidos de forma química. Los cannabinoides sintéticos pueden ser idénticos a los cannabinoides que se hallan en la naturaleza o pueden ser compuestos que no existen en la naturaleza.

Los endocannabinoides son parte del sistema endocannabinoide, que se refiere a receptores cannabinoides y cannabinoides endógenos. Los receptores cannabinoides se expresan en diversos tipos de células, que incluyen las células cerebrales y las células inmunitarias. Un ejemplo de un endocannabinoide es la anandamida, que es un neurotransmisor de ácido graso que interactúa con receptores cannabinoides y está implicado en la regulación de las sensaciones de hambre, motivación y placer.

Los fitocannabinoides son producidos por diversos tipos de plantas, pero la planta productora de cannabinoides más conocida es el Cannabis. La *Cannabis sativa* es un ejemplo de planta en el género *Cannabis*. Otras plantas del género *Cannabis* incluyen *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*. Los híbridos entre *Cannabis sativa* y *Cannabis indica* son comunes.

Las plantas de cannabis producen 100 cannabinoides, mucho de los cuales tienen potencial terapéutico conocido. Los cannabinoides más conocidos producidos por el Cannabis incluyen (-)-trans-delta-9-tetrahidrocannabinol (THC, Δ^9 -THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol. Otros cannabinoides que se hallan en la planta de Cannabis incluyen cannabigerol, cannabidivarina, tetrahidrocannabivarina y cannabícromeno.

Se conoce que otras plantas que no son de Cannabis producen cannabinoides. Los ejemplos de tales plantas incluyen *Echinacea purpurea*, *Echinacea angustifolia*, *Acemella oleracea*, *Helichrysum*

umbraculigerum y *Radula marginata*. Los cannabinoides aislados de *Echinacea* incluyen alcanamida lipofílicas (alquilamidas). Se han identificado más de 25 alquilamidas diferentes. Estas incluyen los isómeros cis/trans de isobutilamida del ácido dodeca- 2E,4E,8Z,10E/Z-tetraenico.

THC, el compuesto psicoactivo principal del Cannabis, es el cannabinoide que se ha estudiado más exhaustivamente y tiene muchos beneficios para la salud establecidos. Se receta THC con el nombre de fármaco farmacéutico dronabinol y está aprobado por la FDA para su uso como estimulante del apetito para la pérdida de peso relacionada con VIH y sida y para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. Se están investigando muchos otros usos médicos de THC y la investigación indica que el THC puede tener actividad antitumoral (Guzman M, Nat Rev Cancer. 2003. 3:745-55), efectos antiinflamatorios (Gaiffal E, et ál. Allergy. 2013. 68(8): 994-1000) y efectos analgésicos (Pharm. J. 259, 104, 1997 y en Pharm. Sci. 3, 546, 1997).

El THC presenta efectos complejos en el sistema nervioso central (SNC), que incluyen una actividad simpatomimética central. El THC tiene efectos demostrados sobre el humor, cognición, memoria, apetito y percepción. Al parecer estos efectos están relacionados con la dosis. Después de la administración por vía oral, el THC tiene un comienzo de la acción de 0.5 a 1 hora 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 lípidos elevada, solo 10-20 % de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica.

La nabilona, un cannabinoide sintético que no se encuentra en la naturaleza, es otro cannabinoide que tiene numerosos usos médicos. Se ha indicado también que la nabilona, que es estructuralmente muy similar al THC, es un 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 2003;12(4):561-7).

Otro cannabinoide con beneficios para la salud documentados es el CBD. En contraposición al THC, el CBD no presenta efectos psicoactivos. Se ha indicado que el CBD tiene efectos antidepresivos (Zanelati T, et ál. Journal of Pharmacology. 2010. 159(1):122-8;), contra la ansiedad (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. 112:119-127).

Las composiciones que incluyen CBD y THC también pueden tener beneficios para la salud. Nabiximol es un extracto de cannabis que contiene una relación uno a uno de CBD:THC y se

comercializa como Sativex® (GW Pharmaceuticals plc, Wilshire, Reino Unido). El nabiximol se utiliza para tratar la espasticidad (espasmos y rigidez musculares) en pacientes con esclerosis múltiple.

- Otros usos para los cannabinoides 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 & Hungund, Alcohol. Enero-febrero de 2005;40(1):15-24); enfermedad de Alzheimer (Eubanks et ál., Mol Pharm. Noviembre-diciembre de 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. ago 2009; 30(8): 411-420).
- Otros usos documentados para los cannabinoides 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 síndrome de abstinencia.

COMPENDIO DE LA DESCRIPCIÓN

- 5 La descripción actual proporciona composiciones que incluyen suplementos nutricionales o compuestos medicinales sintéticos en diversas combinaciones de portador.
- En modalidades particulares, las composiciones incluyen uno o más cannabinoides sintéticos y uno o más portadores.
- En modalidades particulares, los portadores incluyen aminoácidos grasos *N*-acilados, agentes que
 10 potencian la absorción y/u otros diversos portadores favorables, tales como tensioactivos, detergentes, azonas, pirrolidonas, glicoles y sales biliares. 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.
- Las composiciones proporcionadas en la presente pueden crear diversos beneficios de acción al
 15 proporcionar cantidades terapéuticamente o nutricionalmente 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, mayor eficacia terapéutica subjetiva, mayor eficacia terapéutica objetiva, gusto mejorado y sensación en la boca mejorada. En modalidades particulares, uno o
 20 más beneficios de la administración pueden aumentar el cumplimiento con un cronograma de dosis.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- Las FIG. 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 FIG. 1A muestra el múltiplo de la mejora de
 25 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. A medida que aumenta la solubilidad en agua de la molécula, la capacidad de SNAC de mejorar su absorción también
 30 aumenta. La FIG. 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 FIG. 2 proporciona estructuras ilustrativas de cannabinoides que pueden derivarse de forma sintética (THC, nabilona, CBD, 7-OH-CBD, CBDV, 7-OHCBDV y las fórmulas I-XVI).

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

La FIG. 4 aminoácidos grasos de las Fórmulas (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r) y (s), 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), R3 es H y R4 es una cadena lateral de aminoácido o está unido de manera covalente a R2 a través de un grupo (CH₂)₃; o una sal o la forma de ácido libre de estos.

Las FIG. 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) y la formulación de cannabis (sin SNAC) administradas por vía oral. La FIG. 5A proporciona un gráfico de barras de los resultados, donde los resultados para la formulación de SNAC se muestran con barras negras y los resultados para la formulación sin SNAC se muestran con barras blancas. La FIG. 5B proporciona un gráfico lineal de los resultados, donde los resultados para la formulación de SNAC se muestran con círculos y los resultados para la formulación sin SNAC se muestran con triángulos.

Las FIG. 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) (barras color gris oscuro) y la formulación de cannabis (sin SNAC) (barras color gris claro) administradas por vía oral. La FIG. 6A muestra los resultados para el Participante del Estudio n.º 1 (S1); la FIG. 6B muestra los resultados para el Participante del Estudio n.º 2 (S2); la FIG. 6C muestra los resultados para el Participante del Estudio n.º 3 (S3); la FIG. 6D muestra los resultados para el Participante del Estudio n.º 4 (S4); la FIG. 6E muestra los resultados para el Participante del Estudio n.º 5 (S5); y la FIG. 6F muestra los resultados para el Participante del Estudio n.º 6 (S6).

La FIG. 7 muestra una comparación de la intensidad, duración y comienzo de la acción de las formulaciones de cannabinoide 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 FIG. 8 muestra la intensidad, duración y comienzo de la acción de un cannabinoide formulado con SNAC administrado por vía oral ("PO") en comparación con un cannabinoide administrado mediante inhalación ("INH").

La FIG. 9 muestra AUC, C_{máx} de CBD y THC después de una única administración oral a ratas.

La FIG. 10 muestra AUC (hr*ng/mL), C_{máx} (ng/mL) de CBD y THC después de una única administración oral a ratas.

La FIG. 11 muestra la intensidad, duración y comienzo de la acción de la formulación de cannabis/ácido *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprílico (NAC, "prueba") administrada por vía oral y la formulación de cannabis solamente (sin NAC, "control").

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La descripción actual proporciona composiciones que incluyen uno o más cannabinoides sintéticos en diversas combinaciones de portador. Las composiciones pueden ser farmacéuticas y/o composiciones nutricionales. Las composiciones nutricionales pueden ser suplementos nutricionales. Los cannabinoides sintéticos en las composiciones proporcionan beneficios terapéuticos o beneficios nutricionales.

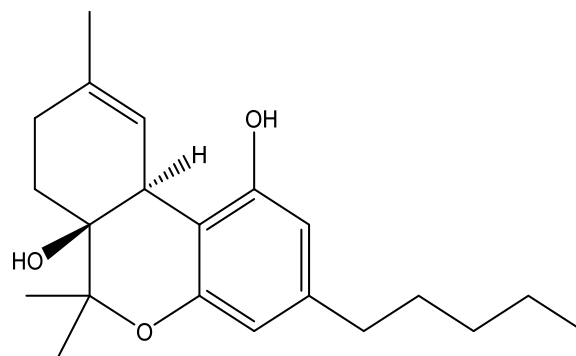
Los cannabinoides sintéticos incluyen cannabinoides que se producen de forma química. Los cannabinoides sintéticos también incluyen cannabinoides que se encuentran en la naturaleza, pero se producen de forma química. Los cannabinoides sintéticos también incluyen derivados producidos de forma química y análogos de cannabinoides.

El término “derivado” en química se refiere a un compuesto que se obtiene a partir de un compuesto similar o un compuesto precursor mediante una reacción química.

El término “análogo” (también “análogo estructural” o “análogo químico”) se utiliza para referirse a un compuesto que es estructuralmente similar a otro compuesto, pero difiere con respecto a determinado componente, tal como un átomo, un grupo funcional o una subestructura.

Los ejemplos de cannabinoides derivados de plantas incluyen cannabigerol (CBG), cannabícromeno (CBC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), tetrahidrocannabinol (THC), iso-THC, cannabielsoin (CBE), cannabíciclol (CBL), cannabidivarina (CBDV), tetrahidrocannabivarina (THCV) y cannabicitran (CBT). En modalidades particulares, los cannabinoides sintéticos incluyen cannabinoides naturales que se sintetizan de forma química y también sus análogos y derivados.

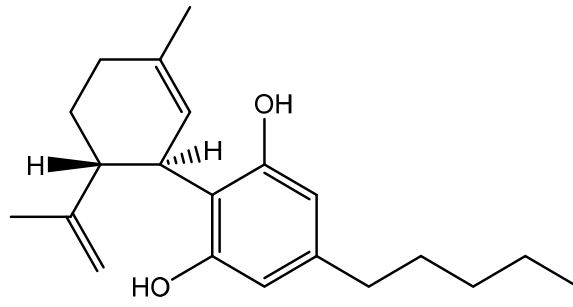
Los derivados de cannabinoides naturales incluyen metabolitos de cannabinoides que se describen en WO 2015/198078. Por ejemplo, el metabolito de CBD incluye 7-OH-CBD y el metabolito de CBDV incluye 7-OH-CBDV.



THC

7

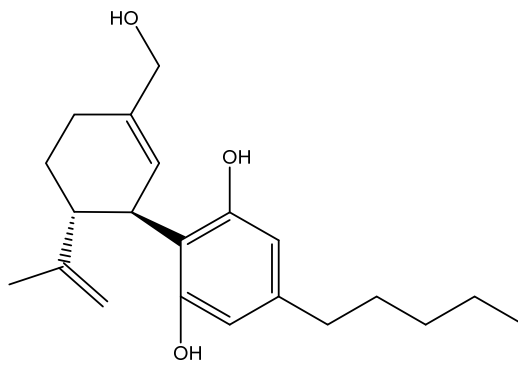
5



CBD

10

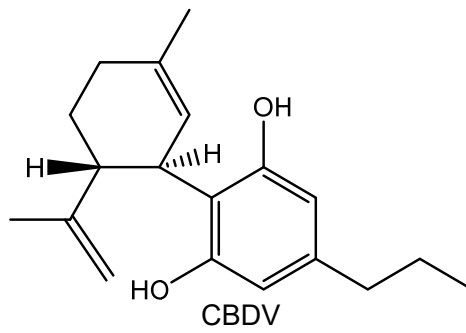
15



7-OH-CBD

20

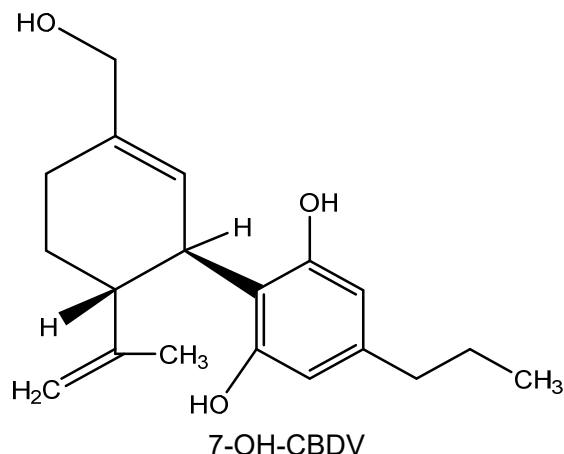
25



CBDV

30

35



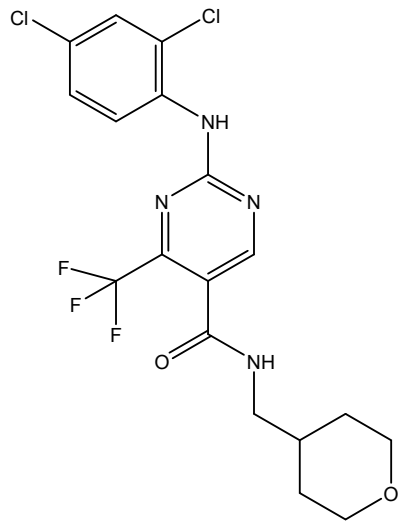
Otros ejemplos de cannabinoides sintéticos incluyen 3-carbamoyl-2-piridona, y sus derivados y/o análogos descritos en US 2008/0103139; pirimidina derivados y/o análogos descritos en US 2006/0293354; carenadiol y sus derivados y/o análogos de este descritos en US 4,758,597; ácidos carboxílicos cannabinoides y sus derivados y/o análogos descritos en WO 2013/045115; pirido[3,2-E][1,2,4]triazolo[4,3-C]pirimidina y sus derivados y/o análogos descritos en WO 2008/118414; tetrahidro-pirazolo[3,4-C] piridina y sus derivados y/o análogos descritos en WO 2007/112399; cannabinoide de biciclo[3.1.1]heptan-2-ona y sus derivados y/o análogos descritos en WO 2006/043260; resorcinol y sus derivados y/o análogos descritos en WO 2005/0123051; compuestos de dexamabinol y sus derivados y/o análogos descritos en WO 2004/050011; compuestos de amida de lipido cannabimimético y sus derivados y/o análogos descritos en WO 2000/032200; nabilona y sus derivados y/o análogos descritos en US 2010/0168066; compuestos de 2-oxoquinolona y sus derivados y/o análogos descritos en US 2003/0191069; y 3,4-diaril-4,5-dihidro-(h)-pirazol-1-carboxamida y sus derivados y/o análogos descritos en US 2011/0137040.

En modalidades particulares, 3-carbamoyl-2-piridona y sus derivados y/o análogos incluyen 3-metil-2-[[2-oxo-1-(2-oxo-etil)-1,2,5,6,7,8,9,10-octahidro-cicloocta[b]piridin-3-carbonil]-amino]-butirato de metilo; 2-[(1-ciclohexilmetil-5,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil)-amino]-succinato de dimetilo; y

2-[[1-(3-metoxicarboniamino-propil)-2-oxo-1,2,5,6,7,8,9,10-octahidro-cicloocta[b]piridin-3-carbonil]-amino]-2-metil-propionato de metilo.

En modalidades particulares, los derivados de pirimidina y/o análogos incluyen un compuesto que tiene la Fórmula (I) (2-((2,4-diclorofenil)amino)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida),

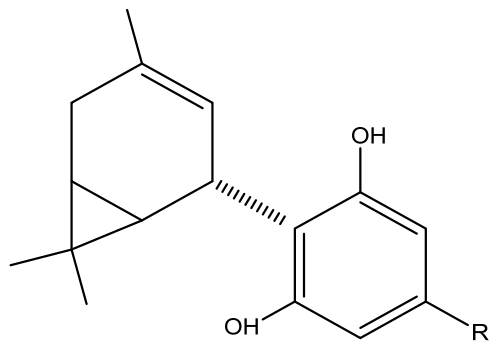
9



Fórmula (I)

Otros derivados de pirimidina y/o análogos incluyen ciclohexilmetil-amida del ácido 2-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilpirimidine-5-carboxílico; ciclohexilmetil-amida del ácido 2-fenilamino-4-trifluorometilpirimidine-5-carboxílico; 1-[2-(2,3-diclorofenilamino)-4-trifluorometilpirimidin-5-il]-1-morfol-in-4-il-metanona; 1-[2-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilpirimidin-5-il]-1-morfol-in-4-il-metanona; y ciclopentilamida del ácido 2-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilpirimidin-5-carboxílico.

En modalidades particulares, carenadiol y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos que tienen la Fórmula (II),



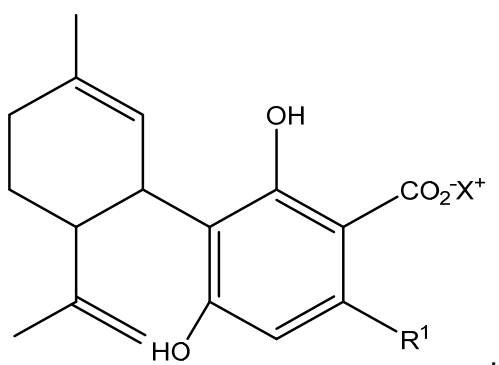
Fórmula (II)

donde R es un alquilo inferior que tiene de 1 a 9 átomos de carbono que incluye formas isoméricas, tales como i-butilo, n-butilo y t-butilo. En modalidades particulares, R es C₅H₁₁ o 1,1-dimetilheptilo.

En modalidades particulares, los ácidos carboxílicos cannabinoides y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos que tienen la Fórmula (III), (IV), (V) o (VI),

10

5

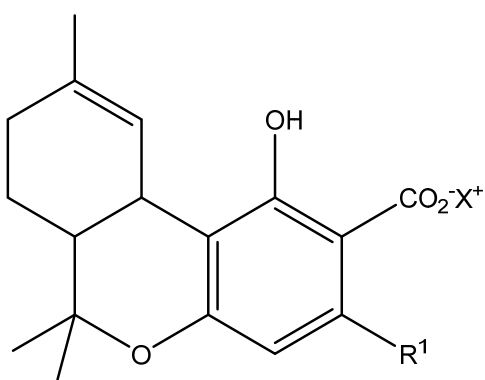


,

10

Fórmula (III)

15

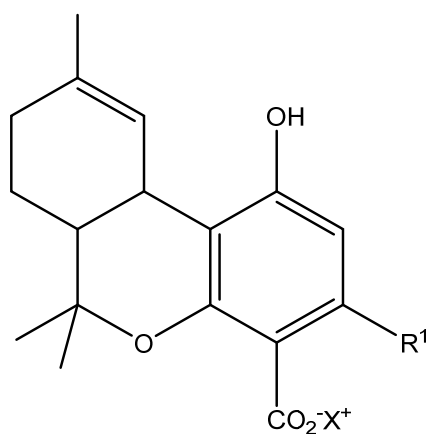


,

20

Fórmula (IV)

25



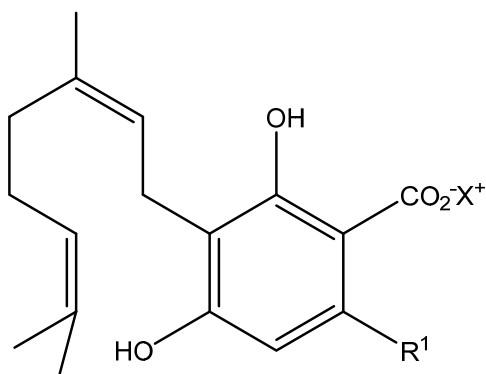
o

30

Fórmula (V)

35

11



Fórmula (VI)

donde:

R^1 es un residuo hidrocarburo de cadena lineal, ramificado o cíclico con un átomo de C a 12 átomos de C; y

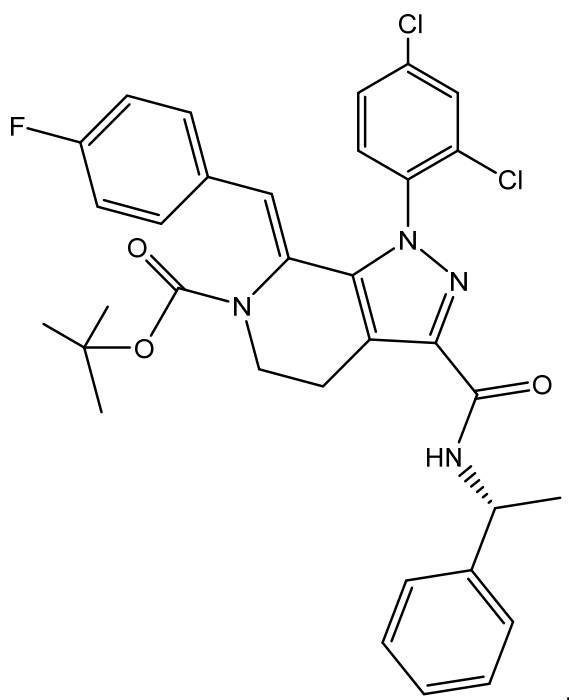
X^+ es NH_4^+ , iones metálicos mono, di o trivalentes; o iones de amonio orgánico primario, secundario, terciario o cuaternario con hasta 48 átomos de C, que pueden poseer grupos funcionales adicionales.

Los ejemplos de iones de amonio multivalentes incluyen *N,N*-dicio-hexilamina- H^+ y *N,N*-diciohexil-*N*-etilamina- H^+ . X^+ también puede ser el catión de hidrógeno de una sustancia farmacéuticamente activa con al menos un átomo de nitrógeno básico, tal como, por ejemplo, morfina, metadona (o un enantiómero de esta) o hidromorfona.

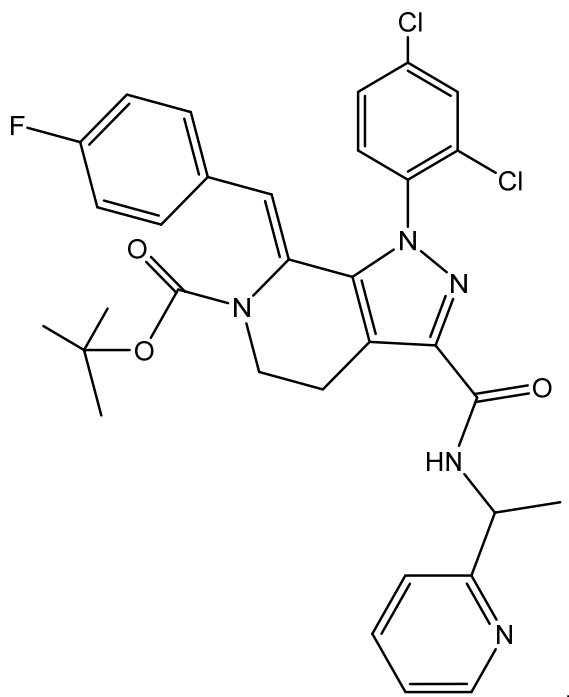
En modalidades particulares, pirido[3,2-*E*][1,2,4]triazolo[4,3-*C*]pirimidina y sus derivados y análogos incluyen 5-terc-butil-8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidin-3(2H)-ona; 8-(4-bromo-2-clorofenil)-5-terc-butil-9-(4-clorofenil)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidin-3(2H)-one; 5-terc-butil-9-(4-clorofenil)-8-(2-metilfenil)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidin-3(2H)-ona; 9-(4-bromofenil)-5-terc-butil-8-(2-clorofenil)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidin-3(2H)-ona; y 5-terc-butil-8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)pirido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidina.

En modalidades particulares, tetrahidro-pirazolo[3,4-*C*] piridina y sus análogos y/o derivados incluyen compuestos que tienen la Fórmula (VII), (VIII), (IX), (X) o (XI),

12

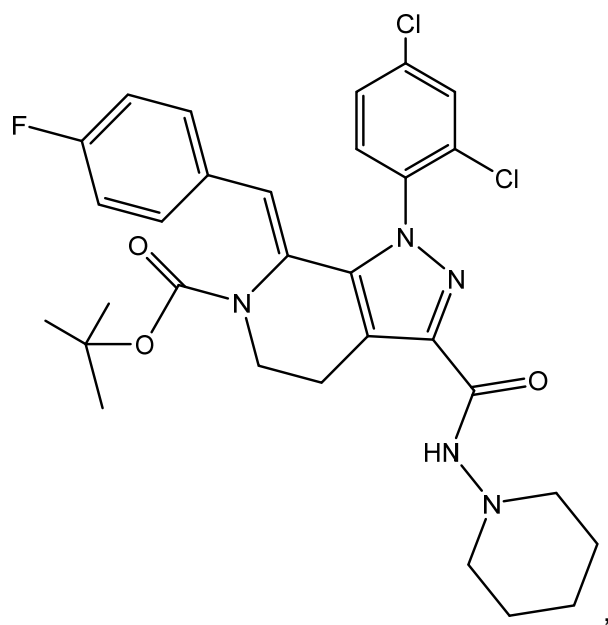


Fórmula (VII)

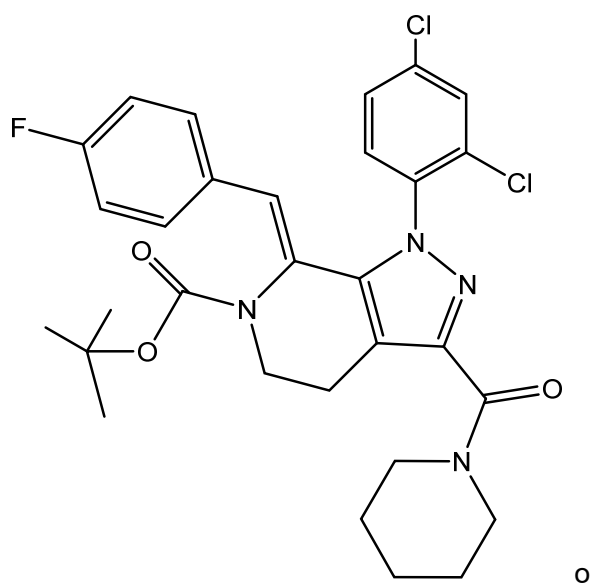


Fórmula (VIII)

13

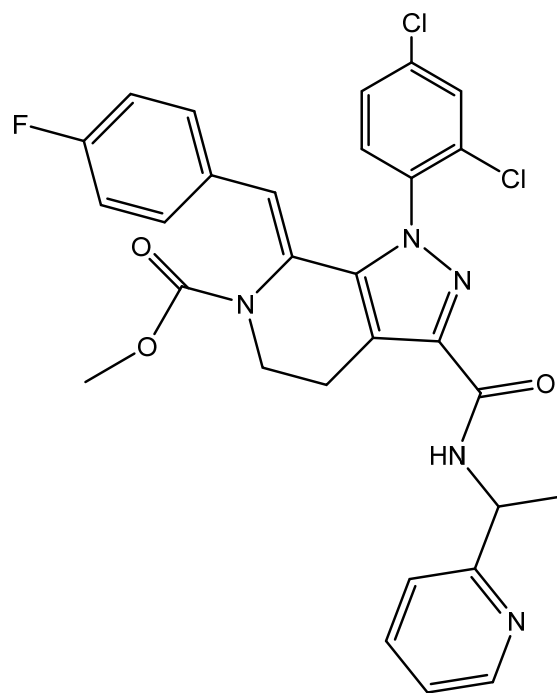


Fórmula (IX)



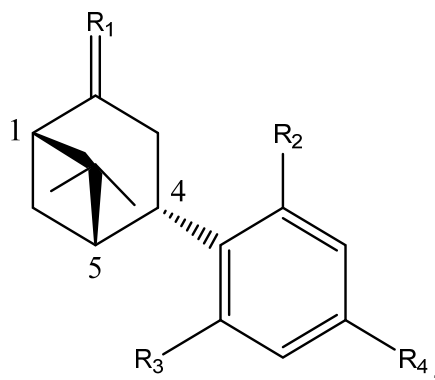
Fórmula (X)

14



Fórmula (XI)

En modalidades particulares, los cannabinoides de biciclo[3.1.1]heptan-2-ona y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos que tienen la Fórmula (XII),



Fórmula (XII)

que tiene una estereoquímica específica donde C-4 es S, los protones en C-1 y C-5 son cis entre sí y los protones en C-4 y C-5 son tras; y donde:

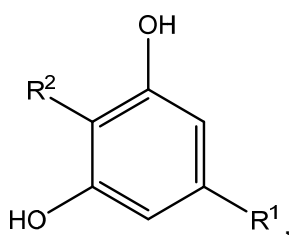
R_1 es (a) O o S; (b) $C(R')_2$ donde R' en cada aparición se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, $-OR''$, $-N(R'')_2$, un alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6-OR'' o alquilo $C_1-C_6-N(R'')_2$ saturado o no saturado, lineal o ramificado; donde en cada aparición R'' se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en $C(O)R'''$, $C(O)N(R''')_2$, $C(S)R'''$, alquilo C_1-C_6 ,

alquilo C_1-C_6-OR''' o alquilo $C_1-C_6-N(R''')_2$ saturado o no saturado, lineal o ramificado, donde en cada aparición R''' se selecciona de manera independiente del grupo que consiste hidrógeno o alquilo C_1-C_{12} saturado o no saturado, lineal, ramificado o cíclico; o (c) NR'' o $N-OR''$ donde R'' es como se definió anteriormente;

- 5 cada uno de R_2 y R_3 es independientemente (a) $-R''$, $-OR''$, $-N(R'')_2$, $-SR''$, $-S(O)(O)NR''$, donde en cada aparición R'' es como se definió anteriormente; (b) $-S(O)R^b$, $-S(O)(O)R^b$ donde R^b se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6-OR'' y alquilo $C_1-C_6-N(R'')_2$ saturado o no saturado, lineal o ramificado, donde R'' es como se definió anteriormente; o (c) una cadena $-OC(O)OH$, $-OS(O)(O)OR^e$, $-OP(O)(OR^e)_2$, $-OR^d$ o $-OC(O)-R^d$ terminada mediante -
 10 $C(O)OH$, $-S(O)(O)OR^e$ o $-P(O)(OR^e)_2$, donde R^d es un alquilo C_1-C_6 saturado o no saturado, lineal o ramificado, y R^e en cada aparición se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y R^d es como se definió anteriormente; y

- R_4 es (a) R donde R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OR''' , $OC(O)R'''$, $C(O)OR'''$, $C(O)R'''$, $OC(O)OR'''$, CN , $N(R''')_2$, $NC(O)R'''$, $NC(O)OR'''$, $C(O)N(R''')_2$, $NC(O)N(R''')_2$ y
 15 SR''' , donde en cada aparición R''' es como se definió anteriormente; (b) un alquilo $C_1-C_{12}-R$ saturado o no saturado, lineal, ramificado o cíclico, donde R es como se definió anteriormente; (c) un anillo aromático que puede sustituirse adicionalmente en cualquier posición por R , donde R es como se definió anteriormente; y (d) un alquilo C_1-C_{12} saturado o no saturado, lineal, ramificado o cíclico terminado opcionalmente por un anillo aromático que puede sustituirse adicionalmente
 20 como se definió en (c).

En modalidades particulares, resorcinol y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos que tienen la Fórmula (XIII),



Fórmula (XIII)

- 30 donde:

R^1 es (a) una cadena de alquilo recta o ramificada que tiene de 7 a 12 átomos de carbono; (b) $-OR^3$, donde R^3 es una cadena de alquilo recta o ramificada que tiene de 5 a 9 átomos de carbono, sustituida opcionalmente mediante un grupo fenilo; o (c) $-(CH_2)_n-O-R^4$, donde n es un entero de 1 a 7, y R^4 es una cadena de alquilo recta de 1 a 5 átomos de carbono; y

- 35 R^2 es un terpenoide no cíclico que incluye de 10 a 30 átomos de carbono.

En modalidades particulares, resorcinol y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos que tienen la Fórmula (XIII), donde R^1 y R^2 son de la siguiente manera:

R^1 es una cadena de alquilo recta que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, sustituida opcionalmente con un grupo metilo; y

- 5 R^2 se selecciona de geranilo sustituido opcionalmente con un -OH y farnesilo sustituido opcionalmente con un -OH.

En modalidades particulares, resorcinol y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos que tienen la Fórmula (XIII), donde:

- 10 R^1 es (a) una cadena de alquilo recta o ramificada que tiene de 7 a 12 átomos de carbono; (b) -O- R^3 , donde R^3 es una cadena de alquilo recta o ramificada que tiene de 5 a 9 átomos de carbono, sustituida opcionalmente mediante un grupo fenilo; o (c) $-(CH_2)_n-O-R^4$, donde n es un entero de 1 a 7, y R^4 es una cadena de alquilo recta de 1 a 5 átomos de carbono; y

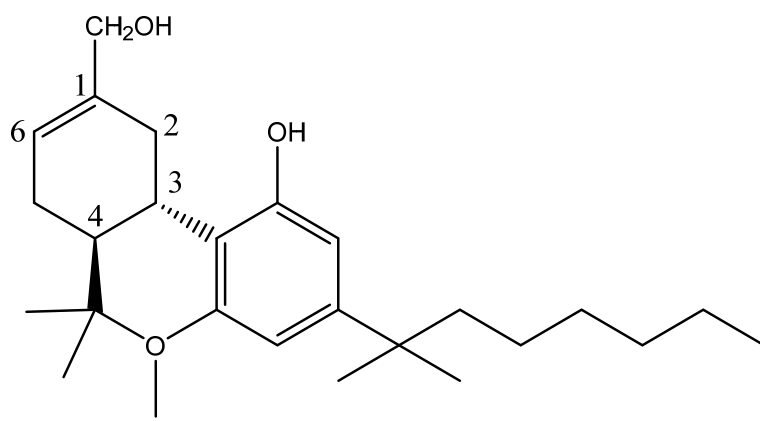
R^2 es un terpenoide no cíclico que incluye de 10 a 30 átomos de carbono; con la condición de que cuando R^1 es isononilo, R^2 no es geranilo.

- 15 En modalidades particulares, resorcinol y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos que tienen la Fórmula (XIII), donde R^1 es (a) un alquilo recto o ramificado que tiene de 7 a 12 átomos de carbono; (b) un grupo -O- R^3 , donde R^3 es un alquilo recto o ramificado que tiene de 5 a 9 átomos de carbono; o un alquilo recto o ramificado sustituido en el átomo de carbono terminal por un grupo fenilo; o (c) un grupo $-(CH_2)_n-O$ -alquilo, donde n es un entero de 1 a 7 y el grupo alquilo
20 contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

En modalidades particulares, resorcinol y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos de la Fórmula (XIII), donde R^2 es una cadena de carbono terpenoide no cíclico, tales como geranilo, farnesilo y terpenos no cíclicos no relacionados y sus isómeros, así como otras cadenas de carbono olefínicos o parafínicos no cíclicos.

- 25 En modalidades particulares, resorcinol y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos de la Fórmula (XIII), donde R^1 es dimetilheptilo y R^2 es geranilo.

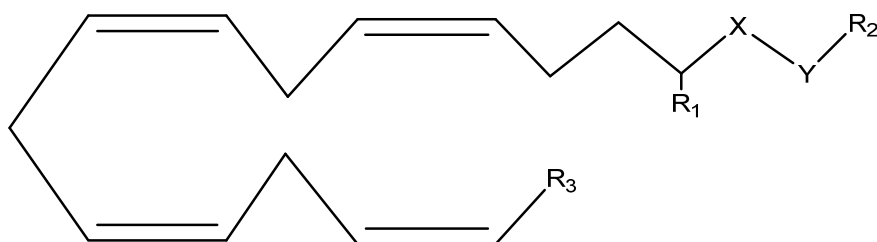
En modalidades particulares, los compuestos de dextranabinol y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos enantioméricamente puros que tienen la Fórmula (XIV),



Fórmula (XIV)

y que tienen la configuración (3S, 4S) y están en un exceso enantiomérico de al menos 99.90 % con respecto al enantiómero (3R,4R).

En modalidades particulares, los compuestos de amida de lípido cannabimético y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos que tienen la Fórmula (XV),



Fórmula (XV)

donde:

X es un miembro del grupo que consiste en C = O y NH, e Y es el otro miembro del grupo. Expresado de otro modo, X puede ser C = O e Y puede ser NH, o Y puede ser C = O y X puede ser NH, pero ambos de X e Y no pueden ser el mismo grupo.

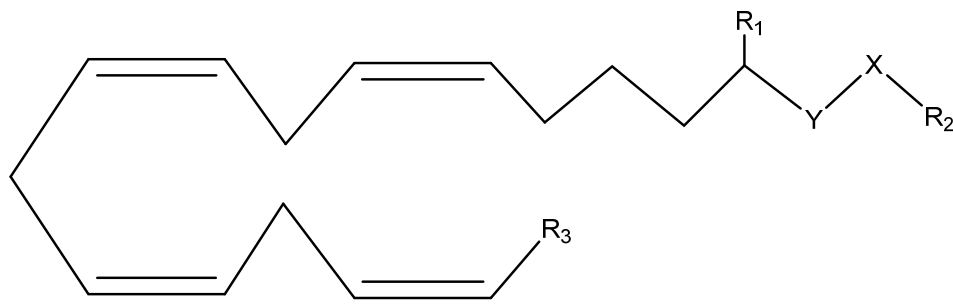
R₁ es H o un grupo alquilo. En modalidades particulares, R₁ es H, CH₃ o (CH₃)₂;

R₂ es un grupo alquilo, alquilo sustituido, alquenilo o alquinilo. En modalidades particulares, R₂ es CH(R) CH₂Z, CH₂CH(R)Z o CH(R)(CH₂)_nCH₂Z; R es H, CH, CH₃, CHCH, CH₂CF₃ o (CH₃)₂; Z es H, halógeno, N₃, NCS u OH; y n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

R₃ es un grupo alquilo, alquilo sustituido, arilo, alquilarilo, O-alquilo, O-alquilarilo, cíclico y heterocíclico. O-alquilo y O-alquilarilo se refiere a grupos en los cuales un átomo de oxígeno se interpone entre átomos de carbono en la parte de anandamida y el grupo sustituyente. Los ejemplos de tales grupos R₃ incluyen ciclohexilo, ciclopentilo, alquilciclohexilo, alquilciclopentilo,

piperidinilo, morfolinilo y piridinilo. En modalidades particulares, R_3 es $n\text{-C}_5\text{H}_{10}\text{Z}'$, $n\text{-C}_6\text{H}_{12}\text{Z}'$, $n\text{-C}_7\text{H}_{14}\text{Z}'$ o $1', 1'\text{-C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{Z}'$; Z' es H, halógenos, CN, N_3 , NCS u OH.

En modalidades particulares, los compuestos de amida de lípido cannabimiético y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos que tienen la Fórmula (XVI),



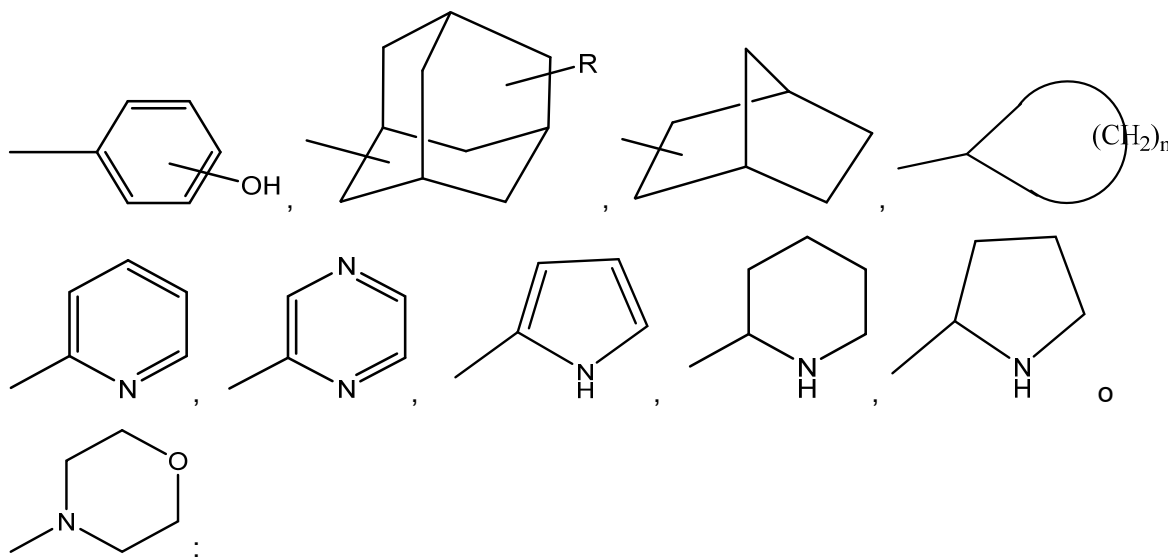
Fórmula (XVI)

donde:

Y es un miembro del grupo que consiste en C = O y NH, y X es el otro miembro del grupo.

R_1 es H o un grupo alquilo. En modalidades particulares, R_1 es H, CH_3 o $(\text{CH}_3)_2$.

R_2 es un grupo alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquiniilo, O-alquilo, cíclico, policíclico o heterocíclico. En modalidades particulares, R_2 es

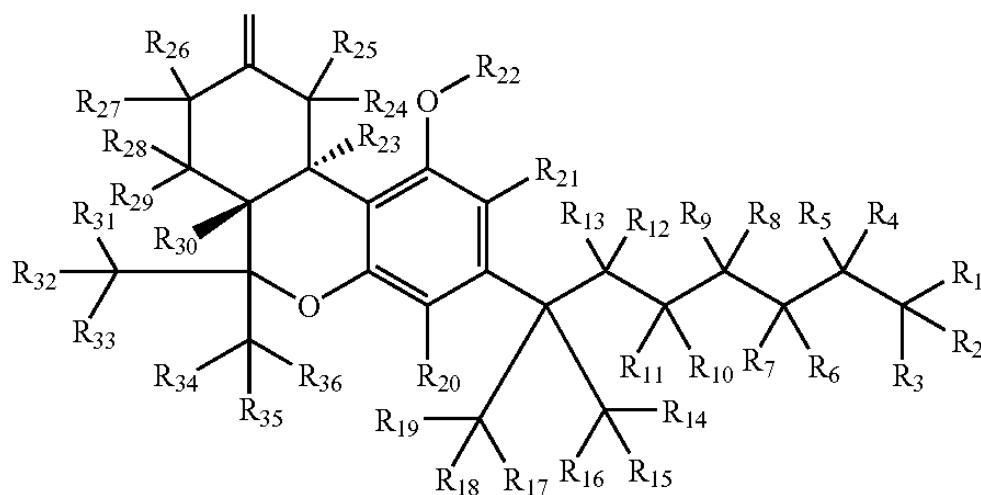


$\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}\equiv\text{CH}$, CH_2OCH_3 , $\text{CH}(\text{R})(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{Z}$ o $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R})(\text{CH}_2)_n\text{Z}$; R es H, CH_3 o $(\text{CH}_3)_2$; Z es H, halógenos, N_3 , NCS, OH u OAc; y n 0, 1 o 2; y

R_3 es un grupo alquilo, alquilo sustituido, arilo, alquilarilo, O-alquilo, O-alquilarilo, cíclico o heterocíclico. En modalidades particulares, R_3 incluye ciclohexilo, ciclopentilo, alquilciclohexilo,

alquilciclopentilo, piperidinilo, morfolinilo y piridinilo. En modalidades particulares, R_3 es $n\text{-C}_5\text{H}_{10}\text{Z}'$, $n\text{-C}_6\text{H}_{12}\text{Z}'$, $n\text{-C}_7\text{H}_{14}\text{Z}'$ o $1', 1'\text{-C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{Z}'$; Z' es H, halógeno, CN, N_3 , NCS u OH.

En modalidades particulares, nabilona y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos que tienen la Fórmula (XVII),



Fórmula (XVII)

donde:

$R^1\text{-}R^{36}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio. Los derivados y/o análogos de nabilona pueden referirse a compuestos donde al menos uno de $R^1\text{-}R^{36}$ incluye deuterio. Por la estructura química de la nabilona, véase la FIG. 1.

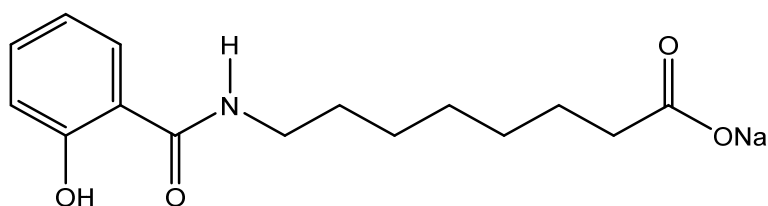
Los cannabinoides sintéticos pueden ser compuestos y/o pueden proporcionarse en compuesto con suplementos nutricionales. Los cannabinoides sintéticos se proporcionan en cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento de una afección, tales como las descritas en los Antecedentes de la descripción. Se afirma que los cannabinoides sintéticos en combinación con suplementos nutricionales tienen un beneficio relacionado con una enfermedad de 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.

En modalidades particulares, las composiciones descritas en la presente incluyen portadores, tales como aminoácidos modificados, un tensioactivo, un detergente, una azona, una pirrolidona, un glicol o una 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 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.

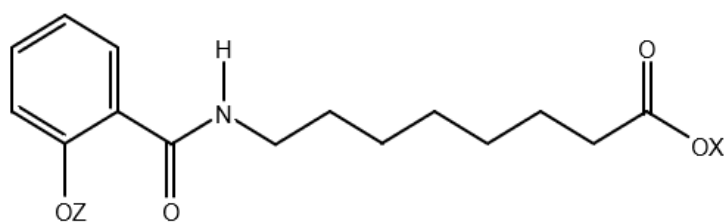
Los portadores que son aminoácidos modificados incluyen aminoácidos grasos acilados (FA-aa) o una sal de estos, que típicamente se preparan al modificar el aminoácido o un éster de este mediante acilación o sulfonación. Los aminoácidos grasos acilados incluyen FA-aa *N*-acilado o un aminoácido acilado 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-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 %.

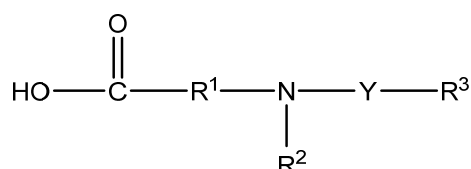
De así desearse, pueden usarse ésteres de aminoácido, tales como, por ejemplo, ésteres de

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 tetrahydrofurano, 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.

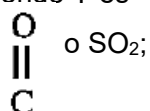
Luego, se retira el solvente de reacción a presión negativa y la funcionalidad del éster se retira al hidrolizar el éster de aminoácido modificado con una solución alcalina adecuada, por ejemplo, hidróxido de sodio 1N, a una temperatura dentro del intervalo de entre 50 °C y 80 °C, preferentemente 70 °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 tetrahydrofurano. 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



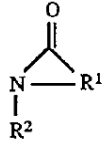
R¹ es alquileo C₃ -C₂₄, alquenileno C₂ -C₂₀, alquinileno C₂ -C₂₀, cicloalquileo o un aromático, tal como arileno;

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

- 5 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

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 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 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).

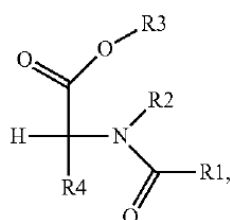
En modalidades particulares, el FA-aa acilado incluye el residuo de aminoácido de un aminoácido polar ácido. En modalidades particulares, el FA-aa acilado puede representarse con la fórmula general A-X, donde A es el residuo de aminoácido de un aminoácido polar ácido y X es un ácido graso acoplado mediante 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 (CH₂)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 (CH₂)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 pl 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 pl 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 CH₃ (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:

5

10

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> -stearyl 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

15

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.

20

Modalidades particulares usan cannabinoides con solubilidad baja o solubilidad muy baja. Modalidades particulares usan cannabinoides que son esencialmente insolubles en agua. En modalidades particulares, solubilidad baja se refiere a menos que 0.2 mg/ml de solubilidad en agua o una solución acuosa, o menos que 0.1 mg/ml de solubilidad en agua o una solución acuosa. En modalidades particulares, la solubilidad en agua se define como baja a insoluble 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 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.

25

30

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 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

35

tensioactivos, detergentes, azonas, pirrolidonas, glicoles o sales biliares.

En modalidades particulares, los aminoácidos grasos *N*-acilados actúan como agentes 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
5 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 agente potenciador de la biodisponibilidad.

En modalidades particulares, otros beneficios de la administración creados por los agentes
10 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, mayor eficacia terapéutica subjetiva y/o mayor eficacia terapéutica objetiva en comparación con una composición de cannabinoide sintético de control o una formulación oral a base de esta, similar en todos los aspectos a excepción de la inclusión de los agentes
15 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 cannabinoide diseñadas para hacer frente a diversas afecciones fisiológicas son inadecuadas porque se caracterizan por un retraso del comienzo de la acción y
20 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
25 que incluyen las composiciones proporcionadas en la presente con biodisponibilidad mejorada 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
30 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
35 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.

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

En modalidades particulares, los portadores descritos en la presente crean beneficios de acción
10 que se seleccionan de: mayor absorción, mayor biodisponibilidad, comienzo más rápido de la acción, concentraciones pico mayores, menor tiempo hasta las concentraciones pico, 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 y menor
15 tiempo hasta las concentraciones pico, 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,
20 oleosa, cremosa, acuosa, pegajosa, astringente, efervescente, se disuelva fácilmente y similares, y el tamaño, forma y dimensiones de la composición (comprimido, polvo, gel, etc.). En modalidades particulares, el beneficio de administración es un beneficio de administración que depende de la dosis. Un beneficio de administración que depende de la dosis puede referirse a un beneficio de administración que se produce cuando el portador se encuentra en un intervalo de dosis o un
25 intervalo de dosis relativas (relativas a un ingrediente activo). En modalidades particulares, los beneficios de administración que dependen de la dosis se producen cuando el portador es de una a cien veces o de una a veinte veces la dosis de un ingrediente activo.

En modalidades particulares, las composiciones proporcionadas en la presente pueden fabricarse para administrarse a un sujeto al agregar uno o más cannabinoides sintéticos, un portador que
30 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.

- 35 Modalidades particulares incluyen composiciones preparadas como formulaciones orales. Los

ejemplos de formulaciones orales incluyen cápsulas, comprimidos recubiertos, comestibles, elíxires, 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.

5 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.

10 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
15 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,
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
25 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,
30 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
35 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.

- 5 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 gaulteria, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, 10 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 15 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.

- 25 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 tragables. Las composiciones tragables 35 son las que no se disuelven fácilmente cuando se colocan en la boca y pueden tragarse sin

masticar y sin molestias. Las patentes estadounidenses n.º 5,215,754 y 4,374,082 describen métodos para preparar composiciones tragables. En modalidades particulares, las composiciones tragables pueden tener una forma que no contiene bordes afilados y un recubrimiento exterior uniforme y liso sustancialmente sin burbujas.

- 5 Para preparar composiciones tragables, 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 tragables, 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
- 10 superficie interior de la boca, mediante lo cual se aumenta la capacidad del sujeto de tragar 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 tragables incluyen polímeros de vinilo, tales como polivinilpirrolidona,
- 15 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.

- 20 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 tragan 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,
- 25 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
- 30 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
- 35 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 tragables, 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 tragables, 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 pueden hacerse mediante la infusión de la composición proporcionada en la presente en un producto comestible. 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 gomitas. 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 elaboran mediante la combinación de una composición de portador/cannabinoide sintético con ingredientes utilizados para producir 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 un cannabinoide sintético (por ejemplo, nabilona, CBD y/o THC) 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, 10 g de la composición proporcionada en la presente pueden usarse en 150 ml de agua. Esto puede proporcionar una concentración efectiva de entre 1 y 99 % (p/p), entre 2 y 80 % (p/p) o entre 5 y 50 % (p/p) de la composición.

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.

Métodos de formulación ilustrativos. Formulación de solución. Los cannabinoides sintéticos 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. Los cannabinoides sintéticos 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. Los cannabinoides sintéticos 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. Los cannabinoides sintéticos 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 cannabinoide sintético. 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 aspersion. 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 cannabinoide sintético. De manera alternativa, el producto seco puede rellenar cápsulas.

Las composiciones 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 eficaces desde el punto de vista terapéutico incluyen aquellas que proporcionan cantidades, tratamientos profilácticos y/o tratamientos terapéuticos eficaces.

Una “cantidad eficaz” es la cantidad de composición 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 gravedad de la enfermedad o deficiencia nutricional.

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
35 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.

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.

- 5 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
10 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.

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,
15 en modalidades particulares, un 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
20 las afecciones se reducen o se resuelven debido al complemento nutricional con una formulación oral descrita en la presente.

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,
25 los tratamientos profilácticos y los tratamientos terapéuticos pueden superponerse.

Para la administración, las cantidades terapéuticamente eficaces (también denominadas en la presente dosis) se pueden calcular inicialmente basándose en los 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.

- 30 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.

Las dosis útiles pueden encontrarse dentro del intervalo de 0.1 a 5 µg/kg o de 0.5 a 1 µg/kg. En
35 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.

En modalidades particulares, las dosis útiles incluyen el peso de cannabinoide sintético o ingrediente activo por peso corporal de un sujeto. En modalidades particulares, las dosis útiles pueden oscilar de 0.1 mg/kg a 100 mg/kg o de 0.5 mg/kg a 50 mg/kg. En modalidades particulares, las dosis útiles incluyen 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg o más de cannabinoide sintético o ingrediente activo por peso corporal de un sujeto.

En modalidades particulares, las dosis útiles incluyen el peso de portador (por ejemplo, SNAC) por peso corporal de un sujeto. En modalidades particulares, las dosis útiles pueden oscilar de 0.1 mg/kg a 100 mg/kg o de 0.5 mg/kg a 50 mg/kg. En modalidades particulares, las dosis útiles incluyen 0.5 mg/kg, 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 o más de portador por peso corporal de un sujeto. En modalidades particulares, las dosis útiles de portador (por ejemplo, SNAC) pueden proporcionar un beneficio de administración.

En modalidades particulares, el volumen de dosis total puede oscilar de 0.25 mL a 30 mL o de 0.5 mL a 20 mL. En modalidades particulares, un volumen de dosis total puede incluir 0.1 mL, 0.2 mL, 0.3 mL, 0.4 mL, 0.5 mL, 0.6 mL, 0.7 mL, 0.8 mL, 0.9 mL, 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL, 8 mL, 9 mL, 10 mL, 11 mL, 12 mL, 13 mL, 14 mL, 15 mL, 16 mL, 17 mL, 18 mL, 19 mL, 20 mL, 21 mL, 22 mL, 23 mL, 24 mL, 25 mL, 26 mL, 27 mL, 28 mL, 29 mL, 30 mL o más.

La concentración de dosis puede expresarse como peso de cannabinoide sintético o ingrediente activo por volumen de dosis (por ejemplo, mg de ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés)/mL). En modalidades particulares, la concentración de dosis puede oscilar de 1 mg/mL a 100 mg/mL o de 5 mg/mL a 50 mg/mL. En modalidades particulares, una concentración de dosis puede incluir 1 mg/mL, 2 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 10 mg/mL, 11 mg/mL, 12 mg/mL, 13 mg/mL, 14 mg/mL, 15 mg/mL, 16 mg/mL, 17 mg/mL, 18 mg/mL, 19 mg/mL, 20 mg/mL, 21 mg/mL, 22 mg/mL, 23 mg/mL, 24 mg/mL, 25 mg/mL,

30 mg/mL, 35 mg/mL, 40 mg/mL, 45 mg/mL, 50 mg/mL, 55 mg/mL, 60 mg/mL, 65 mg/mL, 70 mg/mL, 75 mg/mL, 80 mg/mL, 85 mg/mL, 90 mg/mL, 95 mg/mL, 100 mg/mL o más.

La concentración de dosis puede expresarse como peso de portador (por ejemplo, SNAC) por volumen de dosis (por ejemplo, mg de SNAC/mL). En modalidades particulares, la concentración

de dosis puede oscilar de 1 mg/mL a 500 mg/mL o de 50 mg/mL a 300 mg/mL. En modalidades particulares, una concentración de dosis puede incluir 1 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL, 15 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL, 30 mg/mL, 35 mg/mL, 40 mg/mL, 45 mg/mL, 50 mg/mL, 55 mg/mL, 60 mg/mL, 65 mg/mL, 70 mg/mL, 75 mg/mL, 80 mg/mL, 85 mg/mL, 90 mg/mL, 95 mg/mL, 100 mg/mL, 125 mg/mL, 150 mg/mL, 175 mg/mL, 200 mg/mL, 225 mg/mL, 250 mg/mL, 275 mg/mL, 300 mg/mL, 325 mg/mL, 350 mg/mL, 375 mg/mL, 400 mg/mL, 425 mg/mL, 450 mg/mL, 475 mg/mL, 500 mg/mL o más.

En modalidades particulares, la relación de portador a cannabinoide o ingrediente activo (p/p) puede oscilar de 1:1 a 100:1 o de 1:1 a 20:1. En modalidades particulares, la relación puede incluir 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1, 40:1, 45:1, 50:1, 55:1, 60:1, 65:1, 70:1, 75:1, 80:1, 85:1, 90:1, 95:1, 100:1 o más. En modalidades particulares, la relación puede ser 10:1. En modalidades particulares, una relación de portador a cannabinoide (p/p) de entre 1:1 y 100:1 puede proporcionar un beneficio de administración. En modalidades particulares, una relación de portador a cannabinoide (p/p) de entre 1:1 y 20:1 puede proporcionar un beneficio de administración.

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).

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.

El término “halógeno” o “halo” o “átomo halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión “grupo alquilo” se refiere a un grupo o radical hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada. “Alquilo” incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, isohexilo, neohexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo y similares.

La expresión “grupo aro” se refiere a un grupo de unión o radical de sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o policíclico conjugado de electrones π de 6 o más átomos de carbono.

Un radical de arilo se deriva mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de anillo de carbono. Un grupo de unión de arileno se deriva mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de cada uno de dos átomos de anillo de carbono. "Arilo" incluye fenilo, naftilo, fenantrilo, antrilo, naftalenilo, azuleno, antraceno y similares.

- 5 La expresión "grupo heteroarilo" se refiere a un arilo que tiene uno o más átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre.

La expresión "grupo cicloalquilo" se refiere a un grupo de unión o radical de sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, policíclico o puenteado saturado o parcialmente insaturado. "Cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, 10 ciclooctilo o ciclooxtilo.

La expresión "grupo heterocíclico" se refiere a una cadena basada en hidrocarburo cíclico o policíclico saturado o insaturado que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N. La expresión "grupo heterocíclico" también incluye un "grupo heteroarilo".

La expresión "grupo heteroarilo" se refiere a un grupo heterocíclico aromático, tal como una 15 cadena basada en hidrocarburo aromático cíclico o policíclico, que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N. Por consiguiente, un grupo heteroarilo es un ejemplo de un grupo heterocíclico. A modo de ejemplo, la cadena basada en hidrocarburo aromático puede incluir de 3 a 10 carbonos y/o heteroátomos, y uno o más enlaces dobles. La cadena basada en hidrocarburo aromático policíclico incluye dos o más anillos aromáticos fusionados.

20 La expresión "grupo alqueno" significa cadenas de carbono que contienen al menos un enlace doble carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de estos. Los ejemplos de "alqueno" incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo y similares.

La expresión "grupo aralquilo" se refiere a un grupo en el cual un "grupo alquilo" se reemplaza con 25 un "grupo arilo". Por ejemplo, benzilo, feniletilo (por ejemplo, 1-feniletilo, 2-feniletilo), fenilpropilo (por ejemplo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropil), naftilmetilo (por ejemplo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo) y similares.

La expresión "grupo alquino" se refiere a cadenas de carbono que contienen al menos un enlace triple carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de estos. Los 30 ejemplos de alquino incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo, propinilo, butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, hepinilo y similares.

La expresión "grupo alqueno" se refiere a un grupo de unión de hidrocarburos de cadena recta o ramificada saturada de átomos de carbono, donde el grupo de unión se deriva mediante la 35 eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono. "Alqueno" incluye metileno, etileno, propileno, tetrametileno, trimetileno, isopropileno, n-butileno, t-butileno, pentileno,

hexileno, heptileno y similares.

La expresión “grupo alquenileno” se refiere a un alquileo recto o ramificado que tiene uno o más enlaces dobles. Por ejemplo, se puede enumerar el vinileno, 1-propenileno, alileno, propenileno, isopropenileno, 1-butenileno, 2-butenileno, 3-butenileno, 2-pentenileno, 1,3-butadienileno, 3-metil-
5 2-butenileno y similares. Cuando se especifica la cantidad de carbonos, se pretende mencionar el “alquenileno” que tiene la cantidad de carbonos dentro de los intervalos de la cantidad.

Los diferentes grupos descritos anteriormente se pueden sustituir opcionalmente, por ejemplo, con un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo amida, un grupo ciano, un nitro, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alqueno, un grupo carboxilo, un grupo arilo, un grupo
10 heterocíclico o un grupo sulfonilo.

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
15 del espíritu y alcance de la descripción.

Modalidades ilustrativas

1. Una composición que incluye uno o más cannabinoides sintéticos o una o más sales de estos y uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados o sales de estos.

2. La composición de la modalidad 1, donde el o los cannabinoides sintéticos incluyen Δ^9 --
20 tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabícromeno (CBC), cannabinol (CBN), cannabiodiol (CBDL), cannabíciclol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabícromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), éter monometílico de cannabigerol (CBGM), ácido cannabínico, ácido cannabidiólico (CBDA), variante de propilo de cannabinol (CBNV), cannabítriol (CBO), ácido
25 tetrahidrocannabinólico (THCA) o ácido tetrahidrocannabivarínico (THCVA).

3. La composición de la modalidad 1, donde el o los cannabinoides sintéticos incluyen un derivado y/o análogo de un cannabinoide sintético de la modalidad 2 o una mezcla de estos.

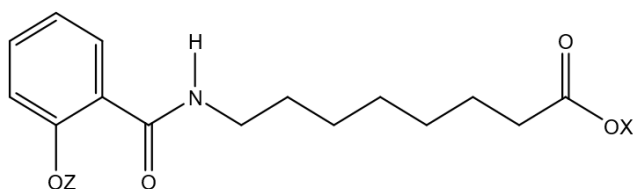
4. La composición de cualquiera de las modalidades 1-3, donde el o los cannabinoides sintéticos incluyen 3-carbamoil-2-piridona o sus derivados y/o análogos; derivados y/o análogos de
30 pirimidina; carenadiol o sus derivados y/o análogos; ácidos carboxílicos cannabinoides o sus derivados y/o análogos; pirido[3,2-E][1,2,4]triazolo[4,3-C]pirimidina o sus derivados y/o análogos; tetrahidro-pirazolo[3,4-C] piridina o sus derivados y/o análogos; cannabinoide biciclo[3.1.1]heptan-2-ona o sus derivados y/o análogos; resorcinol o sus derivados y/o análogos; dextranbinol o sus derivados y/o análogos; compuestos de amida de lípido cannabimimético o sus derivados y/o
35 análogos; nabilona o sus derivados y/o análogos; compuestos de 2-oxoquinolona o sus derivados

y/o análogos; o 3,4-diaril-4,5-dihidro-(h)-pirazol-1-carboxamida o sus derivados y/o análogos.

5. Una composición de cualquiera de las modalidades 1-4, donde el o los ácidos grasos *N*-acilados o sales de estos incluyen uno o más de los Compuestos I-XXXV o las Fórmulas a-s.

6. La composición de cualquiera de las modalidades 1-4, donde el o los ácidos grasos *N*-acilados o sales de estos incluyen *N*-saliciloil-8-aminocaprilato de sodio, 8-(*N*-saliciloilamino) octanoato monosódico, sal monosódica del ácido *N*-(saliciloil)-8-aminooctanoico, *N*-(8-(2fenoxibenzoil)amino)octanoato monosódico y 8-[(2-hidroxibenzoil) amino]octanoato de sodio.

7. Una composición de cualquiera de las modalidades 1-4, donde el o los ácidos grasos *N*-acilados o sales de estos incluyen



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

8. La composición de la modalidad 7, donde el catión monovalente es sodio o potasio.

9. La composición de la modalidad 7 u 8, donde el catión metálico es calcio o magnesio.

10. La composición de cualquiera de las modalidades 7-9, donde el catión orgánico es amonio o tetrametilamonio.

11. La composición de cualquiera de las modalidades 7-10, donde X es H.

12. La composición de cualquiera de las modalidades 7-10, donde X es un catión monovalente que incluye sodio o potasio.

13. La composición de cualquiera de las modalidades 7-10, donde X es un catión metálico que incluye calcio o magnesio.

14. La composición de cualquiera de las modalidades 7-10, donde X es un catión orgánico que incluye amonio o tetrametilamonio.

15. La composición de cualquiera de las modalidades 7-14, donde Z es H.

16. La composición de cualquiera de las modalidades 7-14, donde Z es un catión monovalente que incluye sodio o potasio.

17. La composición de cualquiera de las modalidades 7-14, donde Z es un catión que incluye calcio o magnesio.

18. La composición de la modalidad 7, donde X es H y Z es H.

19. La composición de la modalidad 7, donde X es H y Z es sodio.

20. La composición de la modalidad 7, donde X es sodio y Z es sodio.
21. La composición de cualquiera de las modalidades 1-20, donde el o los ácidos grasos *N*-acilados o sales de estos proporcionan un beneficio de administración.
22. La composición de la modalidad 21, donde el beneficio de administración es un beneficio
5 de administración que depende de la dosis.
23. La composición de la modalidad 22, donde el beneficio de administración que depende de la dosis se produce a una dosis de 100-200 mg.
24. La composición de la modalidad 22, donde el beneficio de administración que depende de la dosis se produce a una concentración de dosis de 100 mg/mL a 300 mg/mL de aminoácido
10 graso *N*-acilado o sal de este.
25. La composición de la modalidad 22, donde el beneficio de administración que depende de la dosis se produce a una concentración de dosis de 1-500mg/mL de aminoácido graso *N*-acilado o sal de este.
26. La composición de la modalidad 22, donde el beneficio de administración que depende de
15 la dosis se produce a una concentración de dosis de 250 mg/mL de aminoácido graso *N*-acilado o sal de este.
27. La composición de la modalidad 22, donde el beneficio de administración que depende de la dosis del aminoácido graso *N*-acilado o sal de este es a una dosis de una a cien veces la dosis del o los cannabinoides sintéticos.
- 20 28. La composición de cualquiera de las modalidades 1-27, donde la composición es una composición farmacéutica.
29. La composición de cualquiera de las modalidades 1-27, donde la composición es un suplemento nutricional e incluye adicionalmente al menos una vitamina y/o mineral.
30. La composición de cualquiera de las modalidades 1-29, donde la composición incluye,
25 además, un tensioactivo, detergente, azona, pirrolidona, glicol o sal biliar.
31. La composición de cualquiera de las modalidades 1-30, donde la composición incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de el o los cannabinoides sintéticos.
32. La composición de la modalidad 31, donde la cantidad terapéuticamente eficaz del o los cannabinoides sintéticos trata un síntoma de hipotiroidismo adquirido, gastritis aguda, adicción,
30 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,
35

- 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, 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.
33. La composición de cualquiera de las modalidades 1-32, donde la composición incluye, además, una o más vitaminas o uno o más minerales.
34. La composición de cualquiera de las modalidades 1-32, donde la composición incluye, además, una o más vitaminas y uno o más minerales.
35. La composición de la modalidad 33 o 34, donde la o las vitaminas incluyen Vitamina A, Vitamina B1, Vitamina B6, Vitamina B12, Vitamina C, Vitamina D, Vitamina E o Vitamina K.
36. La composición de la modalidad 33 o 34, donde el o los minerales incluyen calcio, cromo, yodo, hierro, magnesio, selenio o cinc.
37. Una formulación oral, donde la formulación oral incluye la composición de cualquiera de las modalidades 1-36.
38. Una formulación oral, donde la formulación oral incluye la composición de cualquiera de las modalidades 22-36 y donde el beneficio de administración incluye uno o más de mayor absorción de un componente medido del cannabinoide sintético, mayor biodisponibilidad de un componente medido del cannabinoide sintético, comienzo más rápido de la acción de un componente medido del cannabinoide sintético, mayores concentraciones pico de un componente medido del cannabinoide sintético, menor tiempo hasta las concentraciones pico de un componente medido del cannabinoide sintético, 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 o una sal de este.

39. La formulación oral de la modalidad 37 o 38, donde la formulación oral es tragable o masticable.

40. La formulación oral de la modalidad 37 o 38, donde la formulación oral es líquida o sólida.

5 41. La formulación oral de cualquiera de las modalidades 37-40, donde la formulación oral es una solución, suspensión o atomización.

42. La formulación oral de cualquiera de las modalidades 37-40, donde la formulación oral es un comprimido, cápsula o sobre.

10 43. La formulación oral de cualquiera de las modalidades 37-42, donde la formulación oral es saborizada.

44. 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 1-36 o una formulación de las modalidades 37-43, mediante lo cual se trata al sujeto que lo necesita.

15 45. Un método de la modalidad 44, donde la cantidad terapéuticamente eficaz proporciona una cantidad eficaz, un tratamiento profiláctico y/o un tratamiento terapéutico.

46. Un método para reducir o eliminar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno en un sujeto humano,

20 donde dicho método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de cualquiera de las modalidades 1-36 o formulación oral de cualquiera de las modalidades 37-45, mediante lo cual se reducen o eliminan uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno, y

25 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, distonía, trastornos alimenticios, eccema, 30 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 35 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.

47. El método de la modalidad 46, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición incluye (i) una cantidad del aminoácido graso *N*-acilado o una sal de este y (ii) una cantidad del o los cannabinoides sintéticos que están en una relación (p/p) de entre 1:1 y 100:1.

48. Un método para preparar una formulación oral de cannabinoide sintético que tiene un comienzo más rápido de la acción, donde el método incluye agregar un potenciador de la absorción a un cannabinoide sintético y donde la formulación oral de cannabinoide sintético tiene un comienzo más rápido de la acción que una formulación oral de cannabinoide sintético sin el potenciador de la absorción.

49. El método de la modalidad 48, donde el potenciador de la absorción incluye un aminoácido graso *N*-acilado o una sal de este.

50. El método de la modalidad 49, donde el aminoácido graso *N*-acilado incluye *N*-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprilato.

51. El método de la modalidad 48, donde el potenciador de la absorción y el cannabinoide sintético se encuentran presentes en una relación (p/p) de entre 1:1 y 100:1.

52. El método de la modalidad 48, donde el potenciador de la absorción y el cannabinoide sintético se encuentran presentes en una relación (p/p) de entre 1:1 y 20:1.

Ejemplo 1. 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 tragó 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 tragó 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 1-10.

La Tabla 1 muestra descripciones de los 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

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)

	Hora real	Tiempo desde el inicio	“Euforia” observada (0 – 10)	“Disforia” observada (0 – 10)
5	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
10	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
15	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
20	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
25	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)

Hora real	Tiempo desde el inicio	“Euforia” observada (0 – 10)	“Disforia” observada (0 – 10)
12:00 PM	0:00		
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 duración de la acción del cannabis.

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

Ejemplo 2. 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 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 tragó la mezcla.

Para el experimento de Prueba, cada participante mezcló el concentrado de cannabis con una solución premezclada de etanol acuoso y 100mg de SNAC, e inmediatamente tragó 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 1-10. 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 1 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 1 donde la dosis de SNAC fue de 200 mg, los participantes del Ejemplo 2 ingirieron solo 100 mg de SNAC combinados con la misma cantidad de cannabis utilizada en el Ejemplo 1. 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 1, 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 duración de la acción del cannabis.

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

Ejemplo 3. Respuesta de grupo de inhalación en comparación con oral (FIG. 8). Comparación de la respuesta farmacodinámica a cannabis inhalado y oral medida como euforia informada por el sujeto. Tanto el grupo oral como el de inhalación informó tiempos similares hasta el efecto pico (15-30 minutos). Esto es muy importante dado que las formas de dosificación oral de cannabinoides se caracterizan tradicionalmente por su tiempo muy largo para alcanzar el efecto pico (hasta 4 horas).

Ejemplo 4. Resumen del estudio farmacocinético (PK) en ratas oral de cannabis/SNAC. El estudio se diseñó para caracterizar el perfil farmacocinético del extracto de cannabis que contiene 56 % de THC/CBD en una relación 1:1 (en peso) con y sin el excipiente, SNAC, después de una única administración por sonda oral a ratas. En este estudio se evaluaron dos dosis de cannabis y SNAC y dos relaciones de cannabis con respecto a SNAC. El diseño experimental se presenta en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4: Diseño experimental.

5	N.º de grupo	Designación del grupo	Extracto ¹ Nivel de dosis (mg/kg)	SNAC Nivel de dosis (mg/kg)	Volumen de la dosis (mL/kg)	Concentración de dosis ² (mg de API/mL)	Concentración de dosis ³ (mg de SNAC/mL)	Cantidad de machos
	1	Control de excipiente	0	500	2	0	250	6
10	2	Control de cannabis	25	0	2	12.5	0	6
	3	Dosis baja	25	250	2	12.5	125	6
	4	Dosis media	25	500	2	12.5	250	6
15	5	Dosis elevada	50	500	2	25	250	6

¹El extracto contiene 54 % en peso (27 % de THC + 27 % de CBD) como API (ingrediente farmacéutico activo)

²La dosis del extracto de cannabis contiene una mezcla de THC:CBD en una relación 1:1 en peso

20 ³La dosis de SNAC es 10 veces (THC + CBD) la dosis para los grupos 3 y 5 y 20 veces para el grupo 4.

Métodos. Los animales recibieron dosis en el Día 1 y se recogió una serie de muestras de sangre durante un período de 4 horas después de la dosis para su evaluación farmacocinética. Se realizó la eutanasia de los animales después de la recolección de su última muestra de sangre.

25 Resultados. Después de una única administración oral de extracto de cannabis que contenía THC/CBD en una relación de 1:1 combinado con el excipiente que potencia la absorción (SNAC) a 25 mg de extracto/kg y 250 mg de SNAC/kg (Grupo 3), 25 mg de extracto/kg y 500 mg de SNAC/kg (Grupo 4), o 50 mg de extracto/kg y 500 mg de SNAC/kg (Grupo 5), la concentración máxima promedio $C_{\text{máx}}$ osciló de 31.7 a 159.3 ng/mL para CBD y de 111.5 a 546.17 ng/mL para THC. El tiempo hasta la concentración máxima en plasma ($T_{\text{máx}}$) osciló de 0.25 a 1 hora después de la dosis para CBD y se alcanzó a 1 hora después de la dosis para los grupos de dosis baja y media y a 2 horas después de la dosis para el grupo de dosis elevada para THC. La $AUC_{0-T_{\text{last}}}$ osciló de 13.17 a 382.14 hr*ng/mL para CBD y de 170.64 A 1256.49 hr*ng/mL para THC.

En el intervalo de dosis evaluado, $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{0-T_{\text{last}}}$ fueron mayores para THC que para CBD.

35 Cuando se administró la misma dosis de extracto de cannabis (THC/CBD) (25 mg/kg de dosis de

cannabinoide total; 12.5 mg/kg de THC/12.5 mg/kg de CBD) con y sin SNAC, para THC, se observó un aumento de 1.4 veces de $C_{\text{máx}}$ en comparación con cannabis solo con dosis de SNAC ya sea de 250 o 500 mg/kg. La AUC era 1.1 veces mayor en el grupo de 250 mg/kg de SNAC, pero menor en el grupo de 500 mg/kg de SNAC, en comparación con el grupo de cannabis solo.

5 Para CBD, se observó un aumento de 2.9 veces y 2.8 veces de $C_{\text{máx}}$ en comparación con cannabis solo a dosis de SNAC ya sea de 250 o 500 mg/kg. La AUC fue inferior en ambos grupos, en comparación con el grupo de cannabis solo. Aumentar tanto las dosis de cannabis como de SNAC 2 veces a 500 mg/kg de SNAC y 50 mg/kg de extracto de cannabis (25 mg/kg de THC/25 mg/kg de CBD), dio como resultado un aumento de 14.2 veces en $C_{\text{máx}}$ de CBD y un aumento de 6.9 veces
10 en $C_{\text{máx}}$ de THC. La $AUC_{0-T_{\text{last}}}$ para CBD y THC aumentó 22.1 veces y 6.3 veces, respectivamente (FIG. 9 y FIG. 10). En el intervalo de dosis evaluado, $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{0-T_{\text{last}}}$ fueron mayores para THC que para CBD. Cuando se administró la misma dosis de extracto de cannabis (THC/CBD) I dosis en presencia de SNAC (250 mg/kg o 500 mg/kg), $C_{\text{máx}}$ tanto de THC como CBD aumentó 1.4 veces y 2.8 veces, respectivamente, en comparación con el grupo de cannabis solo. Las $AUC_{0-T_{\text{last}}}$
15 fueron similares. Esta observación sugiere que una relación entre cannabis y SNAC de 10:1 facilita un aumento en $C_{\text{máx}}$, pero aumentar la relación a 20:1 no proporciona beneficios adicionales. Aumentar las dosis tanto de cannabis solo como de SNAC 2 veces dio como resultado aumentos de $C_{\text{máx}}$ en THC y CBD de 6.9 veces y 14.2 veces, respectivamente, en comparación con el grupo de cannabis solo. La $AUC_{0-T_{\text{last}}}$ para THC y CBD aumentó 6.3 veces y 22.1 veces,
20 respectivamente, en comparación con el grupo de cannabis solo. Este es un aumento mayor al esperado basándose en la respuesta a la dosis casi lineal observada para el cannabis oral (Information for Health Care Providers – Cannabis and the Cannabinoids; Health Canada febrero de 2013). En general, estos datos sugieren que SNAC potencia la absorción de cannabinoide cuando se administra a ratas por medio de sonda oral.

25 Ejemplo 5. Comienzo y duración de la acción de la composición de cannabis/NAC administrada por vía oral. Este estudio se diseñó para evaluar la utilidad de la forma ácida de SNAC, ácido *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprílico (NAC), para permitir una forma oral de rápida acción de cannabis. Participante del estudio. Se inscribió un participante en el estudio para que ingiriera composiciones de cannabis y registrara el comienzo, duración e intensidad de la euforia y/o disforia inducidas por
30 el cannabis. El participante del estudio participó en dos pruebas separadas: 1) uso de una sustancia de control, que incluía aceite concentrado de cannabis en una mezcla de extracto herbal disuelta en etanol acuoso y 2) uso de una sustancia de prueba, que incluía el aceite concentrado de cannabis en una mezcla de extracto herbal en etanol acuoso, así como NAC.

Formulaciones. El aceite concentrado de cannabis seleccionado se encuentra comercialmente
35 disponible en una cápsula y el contenido de la cápsula se proporcionó al participante en una

solución de etanol. Una cápsula contiene 9 mg de CBD, 7.7 mg de THC, mezcla de extracto herbal (corteza de Magnolia, Ashwagandha, Astragalus) y ácido esteárico (de aceite vegetal) y la potencia establecida por cápsula es: 9.0 mg de CBD, 0.0 mg de THCA y 7.6 mg de THC. La formulación se seleccionó dado que proporciona un efecto notorio sobre la “euforia” indicada por el usuario y el contenido de CBD debería mejorar los efectos disfóricos si la Prueba 2 suministra una dosis de cannabinoides muy elevada.

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

Para el experimento de Prueba, el participante mezcló el concentrado de cannabis con 15 ml de solución premezclada de etanol acuoso y 100 mg de SNAC, e inmediatamente ingirió la mezcla disuelta.

Tanto para el experimento de Control como el experimento de Prueba, el 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 5 muestra descripciones de los niveles de euforia y disforia para cada valor de la escala.

Tabla 5: Valores de la escala para informar la euforia y la disforia

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

Resultados. Los resultados que se muestran a continuación son valores a escala obtenidos para el participante en el experimento de control (Tabla 6) y en el experimento de prueba (Tabla 7). Los valores se grafican en la FIG. 11.

Tabla 6: Experimento de control (n=1)

Hora real	Tiempo desde el inicio	“Euforia” observada (0-5)	“Disforia” observada (0-5)
11:13 AM	0:00		
11:28 AM	:15	0	0
11:43 AM	:30	1	0
11:58 AM	:45	2	0
12:13 PM	1:00	2	0
12:28 PM	1:15	3	1
12:43 PM	1:30	3	1
12:58 PM	1:45	3	1
1:13 PM	2:00	4	1
1:28 PM	2:15	4	1
1:43 PM	2:30	4	1
1:58 PM	2:45	3	0
2:13 PM	3:00	3	0
2:28 PM	3:15	3	0
2:43 PM	3:30	2	0
2:58 PM	3:45	2	0
3:13 PM	4:00	2	0
3:28 PM	4:15	1	0
3:43 PM	4:30	1	0
3:58 PM	4:45	0	0
4:13 PM	5:00	0	0

Tabla 7: Experimento de Prueba (n=1)

	Hora real	Tiempo desde el inicio	“Euforia” observada (0-5)	“Disforia” observada (0-5)
5	11:20 AM	0:00	(0-5)	(0-5)
	11:24 AM	:04	1	0
	11:26 AM	:06	2	0
	11:35 AM	:15	3	1
	11:50 AM	:30	4	0
10	12:05 PM	:45	4	0
	12:20 PM	1:00	4	0
	12:35 PM	1:15	4	0
	12:50 PM	1:30	3	0
	1:05 PM	1:45	3	0
15	1:20 PM	2:00	3	0
	1:35 PM	2:15	2	0
	1:50 PM	2:30	2	0
	2:05 PM	2:45	2	0
	2:20 PM	3:00	1	0
20	2:35 PM	3:15	1	0
	2:50 PM	3:30*	0	0

*experimento finalizado

Comienzo: El participante informó euforia dentro de seis minutos de ingerir la formulación de cannabis/SNAC (Prueba, Tabal 7 y FIG. 11). En contraste, el primer momento de euforia informado por el participante después de la ingestión de la formulación de cannabis solo (Control, Tabla 6 y FIG. 11) fue de cuarenta y cinco minutos después de la ingestión. A los treinta minutos después de la ingesta, el participante informó una euforia potente (valor de escala 4) para la formulación de cannabis/NAC. En contraste, treinta minutos después de la ingestión de la formulación de cannabis solo, el participante observó solamente un efecto leve que fue posiblemente psicológico (valor de escala 1).

Intensidad: El valor de escala de euforia pico después de la ingestión tanto de las formulaciones de cannabis solo (Control) como las formulaciones de cannabis/NAC (prueba) fue 4. Sin embargo, la intensidad pico de la euforia se alcanzó treinta minutos después de la ingestión con la formulación de cannabis/NAC (Prueba), mientras que la intensidad pico de euforia se alcanzó dos horas

después de la ingestión con la formulación de cannabis solo (Control). Por lo tanto, la ingesta de la formulación de cannabis/NAC llevó a una intensidad pico de la euforia que se produjo una hora y treinta 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, aunque el participante observó más efectos de disforia leve con la formulación de cannabis solo (Control).

En resumen, NAC, la forma ácida de SNAC, se comporta de manera similar a SNAC cuando se incluye en una formulación de cannabinoide de dosificación oral. La formulación de cannabinoide/NAC proporciona un comienzo de la acción más rápido en comparación con una formulación de cannabinoide solo.

Tal como comprenderá el experto en la técnica, cada modalidad que se describe en la presente puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en su elemento, etapa, ingrediente o componente establecido particular. Por lo tanto, los términos "incluye" o "que incluye" deberían interpretarse como que enumeran: "comprende, consiste en, o consiste esencialmente en". Tal como se utiliza en la presente, el término de transición "comprender" o "comprende" significa "incluye, de modo no taxativo" y permite la inclusión de elementos, etapas, ingredientes o componentes que no se especifiquen, incluso en cantidades importantes. La expresión de transición "que consiste en" excluye todo elemento, etapa, ingrediente o componente que no se especifique. La expresión de transición "que consiste esencialmente en" limita el alcance de la modalidad a los elementos, las etapas, los ingredientes o los componentes especificados y a los que no afecten la modalidad de manera material. Tal como se usa en la presente, un efecto fundamental provocaría una reducción estadísticamente significativa de un beneficio de administración al evaluarse en un modelo animal descrito en la presente.

Salvo que se indique lo contrario, se debe comprender que todas las cifras que expresan cantidades de ingredientes, propiedades como peso molecular, condiciones de reacción y otras utilizadas 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 especificación y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener en la presente invención. En última instancia y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se debería interpretar al menos en vista de la cantidad de dígitos significativos indicados y aplicando técnicas de redondeo normales. Cuando se requiere una mayor claridad, la locución "alrededor de" tiene el significado que generalmente le atribuye el experto en la técnica cuando se usa junto con un valor o intervalo numérico establecido, es decir, denota un tanto más o un tanto menos que el valor o intervalo establecido, hasta dentro de un intervalo de $\pm 20\%$ del valor establecido; $\pm 19\%$

del valor establecido; $\pm 18\%$ del valor establecido; $\pm 17\%$ del valor establecido; $\pm 16\%$ del valor establecido; $\pm 15\%$ del valor establecido; $\pm 14\%$ del valor establecido; $\pm 13\%$ del valor establecido; $\pm 12\%$ del valor establecido; $\pm 11\%$ del valor establecido; $\pm 10\%$ del valor establecido; $\pm 9\%$ del valor establecido; $\pm 8\%$ del valor establecido; $\pm 7\%$ del valor establecido; $\pm 6\%$ del valor establecido; $\pm 5\%$ del valor establecido; $\pm 4\%$ del valor establecido; $\pm 3\%$ del valor establecido; $\pm 2\%$ del valor establecido; o $\pm 1\%$ del valor establecido.

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 algunos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar que se encuentra en sus mediciones de análisis respectivas.

Los términos “un”, “una” y “el” y referentes similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se deben interpretar como abarcativos tanto del singular como del plural, salvo que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. Se pretende que la mención de intervalos de valores en la presente sirva meramente como un método abreviado para hacer referencia de manera individual a cada valor separado que se encuentre dentro del intervalo. Salvo 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 ser llevados a cabo en cualquier orden adecuado, salvo 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 ejemplificativas (p. ej., “tal/es como”) que se proporcionan en la presente meramente ilustre mejor la invención y este no presenta una limitación al alcance de la invención que de otro modo se reivindica. No se debe interpretar ninguna expresión de la memoria descriptiva como una indicación de algún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

Las agrupaciones de elementos o modalidades alternativos de la invención descritos en la presente no se deben interpretar como limitaciones. Cada miembro del grupo se puede referir y 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 puede ser incluido o eliminado de un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando ocurra una de tales 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 Markush utilizados en las reivindicaciones adjuntas.

Se describen en la presente determinadas modalidades de la presente invención, que incluyen la

mejor forma conocida por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, variaciones de estas modalidades descritas serán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la descripción que antecede. Los inventores esperan que los expertos utilicen tales variaciones según sea apropiado y saben que la invención podrá ser llevada a la práctica de una forma diferente a la que se describe específicamente en la presente. Por consiguiente, la presente invención incluye todas las modificaciones y los equivalentes del tema descrito en las reivindicaciones adjuntas según lo permitan las leyes correspondientes. Asimismo, la invención comprende toda combinación de los elementos antedichos en todas sus variaciones posibles, salvo que se indique lo contrario en la presente o que lo contradiga claramente el contexto.

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

Por último, se debe comprender que las modalidades de la invención descritas en la presente ilustran los principios de la presente invención. Otras modificaciones que se pueden emplear se encuentran dentro del alcance de la invención. De esta manera, a modo de ejemplo no taxativo, se pueden utilizar configuraciones alternativas de la presente invención de acuerdo con las indicaciones de la presente. Por consiguiente, la presente invención no se limita a lo que se muestra y describe de manera precisa.

La información particular mostrada en la presente es a modo de ejemplo y con fines de describir de manera ilustrativa las modalidades preferidas de la presente invención únicamente, y se presentan para proporcionar lo que se cree es la descripción más útil y fácil de entender de los principios y aspectos conceptuales de varias modalidades de la invención. En este sentido, no se intenta mostrar los detalles estructurales de la invención más detalladamente que lo necesario para la comprensión fundamental de la invención, donde la descripción junto con los dibujos y/o los ejemplos harán evidente para los expertos en la técnica cómo se pueden poner en práctica las varias formas de la invención.

Se pretende que las definiciones y explicaciones que se usan en la presente descripción controlen cualquier construcción futura a menos que se modifiquen claramente y sin ambigüedades en los siguientes ejemplos o cuando la aplicación del significado deje cualquier construcción sin significado o esencialmente sin significado. 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, Oxford, 2004).