

P-13382
Descripción Modificada – RTA AO 11544
04 de octubre de 2017

5 **NANOPARTICULAS OLEOSAS DE CANNABIS MICROENCAPSULADAS EN**
 POLVO

CAMPO DE LA INVENCION

- 10 La presente invención se refiere a nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo para aplicaciones en el campo farmacéutico, alimentos y cosmética.

RESUMEN

- 15 La presente invención se refiere a nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo, caracterizada al comprender un extracto de cannabis y portadores farmacéuticamente aceptables, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula entre 1 y 500 nm con aplicaciones en la industria de la farmacia, alimentos y cosmética.

20

ESTADO DE LA TÉCNICA

- Se estima que el cannabis contiene unos 60 fitocannabinoides, entre los cuales los más conocidos para el uso medicinal son el tetrahidrocannabinol (THC), el
- 25 cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN) y su atención se centra en el uso terapéutico de los principios activos de la planta. Después del THC y del CBD, el CBN es otro cannabinoide importante. El CBN tiene sólo un ligero efecto psicotrópico y presumiblemente actúa como un agonista débil de los receptores CB1 y CB2 en el sistema de endocannabinoide. Por otra parte, es conocido por
- 30 sus múltiples aplicaciones a nivel médico, por ejemplo, como anticonvulsivo y

como antiemético. Además, el CBN puede ser responsable, en parte, del efecto calmante de algunos tipos de cannabis.”¹

Debido a su interés en la medicina alternativa, se han realizado estudios sobre esta planta con el fin de poder determinar su actividad biológica para enfermedades como el cáncer. Se está desarrollando formulaciones que contengan como principio activo extractos de esta planta.

Es así como la patente WO2016147186 describe una formulación de emulsión basada en cannabis para uso en diversas condiciones médicas y opcionalmente con diversas composiciones farmacéuticas o nutracéuticas, en las que la fracción oleosa utilizada contiene aproximadamente un 50% de cannabinoides. La presente invención describe adicionalmente métodos de fabricación y usos de la composición antes mencionada.

Por su parte, la patente WO2016094810 se refiere a composiciones de cannabinoides, en donde dichas composiciones pueden ser encapsuladas (por ejemplo, microencapsuladas). En particular, estas composiciones se pueden administrar a un sujeto, tal como mediante consumo oral o tratamiento tópico.

De otra parte, la patente WO2016144376 enseña composiciones de nanopartículas de fosfolípidos de cannabinoides formadas a partir de fosfolípidos y lípidos más simples en un proceso secuencial y crea formas de dosificación estandarizadas con cantidades precisas de cannabinoides; produciendo un aumento del transporte de cannabinoides a través de la mucosa hidrofóbica; aumentar la biodisponibilidad del cannabinoide de 2 a 8 veces, disminuir la dosis de cannabinoides de 2 a 8 veces menos que la cantidad de cannabinoides necesaria para provocar el mismo efecto terapéutico en comparación con los cannabinoides crudos y no encapsulados; donde la estructura dinámica de las

¹ <https://sensiseeds.com/es/blog/los-cannabinoides-en-la-medicina-un-resumen-para-medicos-y-especialistas/> (25/06/2015)

nanopartículas reduce los efectos adversos de los cannabinoides; y permite una terapia de cannabinoides más eficaz y segura.

Adicionalmente, la patente US5989583 reporta que sustancias lipofílicas de baja
5 biodisponibilidad oral, se mezclan con al menos una grasa sólida y fosfolípido para obtener una composición sólida seca adecuada como forma de dosificación oral. Las composiciones lipídicas sólidos se ejemplifican para aditivos alimentarios o suplementos dietéticos tales como coenzima Q10 y para fármacos tales como dexamabinol. Las mezclas de lípidos secos de Coenzima Q10 muestran una
10 liberación de fármaco mejorada in vitro y una biodisponibilidad oral mejorada in vivo en comparación con una formulación comercial de CoQ10. La mezcla de lípidos secos de dexamabinol muestra similarmente una biodisponibilidad oral mejorada en comparación con las formulaciones conocidas.

15 Por su parte, la patente EP2444071 enseña una formulación que comprende una pluralidad de minicápsulas sin fisuras, teniendo las minicápsulas un diámetro de 0,5 mm a 5 mm, y en donde las minicápsulas tiene un núcleo que contiene una entidad activa y un cuerpo encapsulante, estando la entidad activa en forma de uno o más de: una microemulsión, una nanoemulsión, un sistema de liberación
20 autoemulsionante, un sistema de administración automicroemulsionante, una formulación de perfluorocarbono bioestable, un complejo con ciclodextrina (y similares), liposomas, hidrogel, sistema de suministro linfático dirigido, bi-capas líquidas, un sistema acuoso, cera, emzaloide, y extracto vegetal natural

25 En este sentido, luego de investigación en el estado del arte, se ha encontrado que el problema técnico más significativo es el poder desarrollar una nueva matriz de nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo, que se puedan hacer mediante la combinación de nanotecnología, microencapsulación y secado por aspersión en un solo proceso, con el fin de permitir regular las
30 concentraciones de cannabinoides, optimizando la dosificación en los productos, minimizando riesgos en los consumidores finales y potenciándose los beneficios para la salud, y en donde el tamaño de partícula ayude a una mayor

biodisponibilidad, además que por su presentación en polvo, puedan ser aplicados a cualquier producto o matriz con gran mejoría en sus condiciones organolépticas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FIGURAS

5

La figura 1 muestra una microfotografía que enseña nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo de acuerdo con la invención, en donde se observa que tienen una forma homogénea.

- 10 La figura 2 muestra la presentación y apariencia final del polvo del producto de acuerdo con la invención, que comprende las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en donde se observa un polvo fino.

DESCRIPCIÓN DE TALLADA DE LA INVENCION

15

- La presente invención está dirigida a un producto que es nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo. De acuerdo con la invención, las nanopartículas tienen un tamaño entre 1 y 500 nm y estas nanopartículas están comprendidas por aceite cannabis y un material encapsulante o portador farmacéuticamente aceptable y GRAS (Generalmente reconocido como seguro) en el caso de alimentos y que pueden comprender antioxidantes, emulsificantes, proteínas, reguladores de pH; colorantes, estabilizantes, almidones, carbohidratos, fosfolípidos, edulcorantes, y anticompatantes entre otros componentes farmacéuticos, alimenticios o cosméticamente aceptables.

25

- El aceite de cannabis es un aceite que resulta de cualquier tipo de extracto que contiene sustancias identificadas como cannabionoides (compuestos medicinales). Entre los extractos de cannabis que se pueden emplear en la presente invención, se encuentran los extractos de cualquier tipo o categoría de plantas de cannabis, principalmente, de las variedades sativa e indica y los cruces de estas. Adicionalmente, se puede emplear cualquier variedad solvente o mezclas de solventes. Entre los solventes más conocidos y usados en los extractos de la

30

presente invención se tienen los solventes orgánicos grado alimenticio y farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, acuoso, alcohólico y mezclas de los mismos. También se puede emplear extractos liofilizados que son reconstituidos en agua o en cualquier otro solvente farmacéuticamente aceptable.

5

De acuerdo con la presente invención, el ingrediente principal o ingrediente activo es aceite de cannabis que se encuentra en una proporción de desde 5% hasta 95% en peso total de la composición.

- 10 En el extracto de cannabis se encuentra un compuesto principal, los cannabinoides nombrados como THC, CBD, CBN, CBC, CBG, con porcentajes entre 0.1 % del extracto hasta un 80% del mismo.

- En relación con los materiales encapsulantes, como su nombre lo indica, son los
15 componentes que, con ayuda de otros excipientes, encapsulan el ingrediente activo de cannabis. Dentro de los materiales encapsulantes que se pueden usar en la presente invención se tienen: estabilizantes, carbohidratos, proteínas, carbohidratos y almidones, en donde las proteínas pueden estar presentes de desde 0.1 a 20% en peso, estabilizantes de desde 0.01% hasta 5% en peso, los
20 almidones de desde 1% hasta 30% y los carbohidratos de desde 1% hasta 30% en peso.

- Otro de los componentes que pueden participar en las nanopartículas microencapsuladas en la presente invención, son materiales que pueden ser
25 seleccionados de un grupo de Antioxidantes naturales o sintéticos tales como carotenoides, polifenoles, tocoferoles, antiocianinas o BHT y mezclas de los mismos; Emulsificantes tales como α y mono glicéridos de ácidos grasos, monoleatos, TWEEN 80 (Polisorbato 80 o Monooleato de Sorbitán Polioxietilénico 80), SPAN 80 (Mono-9-octadecanoato de (Z)-sorbitano), lecitina y mezclas de los
30 mismos; Reguladores de pH tales como Tripolifosfato de sodio y calcio, difosfatos sodio, calcio y potasio, sales de ácidos (lactato de sodio, citrato de sodio) y mezclas de los mismos; Estabilizantes tales como carrageninas (K, α , λ , I), CMC,

gomas xantano, arábigo, guar y algarrobo y mezclas de los mismos; Fosfolípidos tales como Lecitina y otros fosfolípidos de origen vegetal y mezclas de los mismos; Edulcorantes y/o potencializadores lipofílicos tales como sorbitol, manitol, xilitol, isomalt, los hidrolizados de almidón hidrogenados y otros como, acesulfamo k, alitamo, aspartamo, ciclamato, neohesperidina dc, sacarina, sucralosa, steviosida, taumatina y mezclas de los mismos; Anticompactantes tales como silicas, fosfato tricalcico, carbonato de calcio y mezclas de los mismos, y agua.

De acuerdo con la presente invención, los antioxidantes pueden estar en una proporción de desde 0.001% hasta 0.1%; los emulsificantes de desde 0.1% hasta 5%; el regulador de pH de desde 0.1 hasta 5%; los estabilizantes de desde 0.01% hasta 5%, los fosfolípidos de desde 0.1% hasta 5%, y los anticompactantes de desde 0.1 hasta 5%.

Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas de la presente invención se obtienen mediante un proceso que combina las etapas de nanotecnología (formación de nanoemulsión), microencapsulación y secado por aspersión en donde la nanotecnología comprende:

PREPARACIÓN FASE LIPOFÍLICA

Se entiende como toda molécula o mezcla de ellas que tienen afinidad por las grasas y gran solubilidad en los lípidos, entre otros compuestos se pueden mencionar los ácidos grasos, las vitaminas, las ceras, extractos liposolubles o aceites esenciales, para este caso es la mezcla de:

- 25• Sistema proteico
- Emulsificantes
- Fosfolípidos

PREPARACIÓN FASE HIDROFÍLICA

Por fase hidrofílica se entiende aquella fase que tiene afinidad por el agua. En una disolución o coloide, las partículas hidrófilas tienden a acercarse y mantener contacto con el agua. Las moléculas hidrófilas son a su vez lipóforas, es decir no

tienen afinidad por los lípidos o grasas y no se mezclan con ellas. Durante la preparación de la fase hidrofílica, se adiciona agua en un mezclador de fase hidrofílica, a la cual es necesario incrementar su temperatura en un rango entre 30°C y 100°C, preferiblemente 70°C. Posteriormente, se adiciona lentamente un

 5 surfactante hidrofílico de carácter no iónico con un HBL superior a 13. La mezcla que se forma es sometida a un proceso de agitación por medio de un agitador programado con una frecuencia de giro entre 100 rpm y 1000 rpm, preferiblemente 500 rpm controlando la generación de espuma y la temperatura previamente alcanzada. Durante dicho proceso de agitación, se adiciona una matriz

 10 encapsulante seleccionada del grupo conformado por carbohidratos como almidón y derivados, maltodextrinas, jarabes de maíz, ciclodextrinas, carboximetilcelulosa y derivados; gomas como arábica, xantano, guar, gellan, tara, celulósicas, garrafin, tragacanto, karaya, mezquite, alginato de sodio, carragenina; lípidos como ceras, parafinas, grasas, fosfolípidos, glicéridos y ácidos grasos; proteínas como gelatina,

 15 proteína de soya o aislados de soya, caseinatos, proteínas de suero, suero de leche, caseína y mezclas de éstos.

Adicionalmente, el surfactante hidrofílico puede ser seleccionado del grupo que forman aquellos de tipo alcoholes lineales etoxilados, alquil fenoles etoxilados,

 20 esteres de ácidos grasos, derivados de aminas y amidas, copolímeros óxidos de etileno-óxido de propileno, polialcoholes de polialcoholes etoxilados, tioles (mercaptanos) etoxilados y mezclas de estos.

Además, puede agregarse un enmascarante hidrofílico, el cual permite por su

 25 interacción con el surfactante disminuir la generación de espuma. La generación de espuma en el proceso de agitación, evita que se presente una correcta homogenización de la fase hidrofílica debido a que partículas de aire se incorporan a dicha fase.

30 Dicho enmascarante hidrofílico puede ser seleccionado del grupo que forman las mezclas estadísticas de uno o varios edulcorantes y de uno o varios potenciadores hidrofílicos, tales como: los azúcares refinados, el jarabe de maíz de alta fructosa,

la fructosa cristalina, la glucosa, la dextrosa, los edulcorantes provenientes del maíz, la miel, la lactosa, la maltosa, varios jarabes, los azúcares invertidos o el jugo concentrado de frutas, sorbitol, manitol, xilitol, isomalt, los hidrolisatos de almidón hidrogenados y otros como, acesulfamo k, alitamo, aspartamo, ciclamato, 5 neohesperidina dc, sacarina, sucralosa, steviosida, taumatina.

Posteriormente, la fase hidrofílica es mezclada con una fase lipofílica en el mezclador de fase hidrofílica. La fase lipofílica es preparada mediante la adición de un agente lipofílico o núcleo seleccionado del grupo constituido por lípidos, 10 fosfolípidos, siliconas, parafinas, ceras entre otras, en un mezclador de fase lipofílica. Luego se realiza un primer aumento de temperatura hasta alcanzar un valor de temperatura en un rango entre 30°C y 45°C, preferiblemente de 40°C.

Una vez alcanzada a dicha temperatura, se adiciona un agente preservante, el 15 cual puede ser un antioxidante de origen natural o sintético, capaz de retardar o prevenir la oxidación de la fase lipofílica. Dentro de los antioxidantes que se pueden emplear se encuentra vitaminas A, E, C, oligoelementos, polifenoles o mezclas de estos. La mezcla que se forma es sometida a un proceso de agitación por medio de un agitador programado con una frecuencia de giro entre 500 y 1500 20 rpm, preferiblemente 800 rpm, controlando la generación de espuma. Durante el proceso de agitación se realiza un segundo aumento de temperatura hasta alcanzar un valor entre 45°C y 80°C, preferiblemente 70°C. Posteriormente, se adiciona de manera lenta un surfactante lipofílico de carácter no iónico con un HBL inferior a 9. Adicionalmente, puede adicionarse un enmascarante lipofílico y/o 25 cualquier fuente lipofílica que permita, por su interacción con dicho surfactante lipofílico, mejorar las propiedades organolépticas del núcleo.

Dicho enmascarante lipofílico puede ser seleccionado del grupo que forman las mezclas estadísticas de uno o varios edulcorantes y de uno o varios potenciadores 30 lipofílicos, tales como: los azúcares refinados, el jarabe de maíz de alta fructosa, la fructosa cristalina, la glucosa, la dextrosa, los edulcorantes provenientes del maíz, la miel, la lactosa, la maltosa, varios jarabes, los azúcares invertidos o el jugo

concentrado de frutas, sorbitol, manitol, xilitol, isomalt, los hidrolisatos de almidón hidrogenados y otros como, acesulfamo k, alitamo, aspartamo, ciclamato, neohesperidina dc, sacarina, lúcalos, steviosida, taumatina y equivalentes conocidos por el técnico versado en la materia.

5

Una vez preparadas tanto la fase hidrofílica como la fase lipofílica, se combinan en un mezclador de fases y dicha mezcla es sometida a proceso de agitación entre 4000 y 9000 rpm, preferiblemente 5000 rpm, controlando la generación de espuma y la temperatura previamente alcanzada, generando una pre-emulsión.

10

ELABORACIÓN DE NANOEMULSIÓN

Con el fin de generar una nanoemulsión, la preemulsión previamente obtenida es sometida a la aplicación de un alto esfuerzo mecánico, el cual puede efectuarse a través de un proceso de agitación y/o alta presión. Durante la aplicación de dicho

15 esfuerzo mecánico, la temperatura de la mezcla no debe superar los 100°C, preferiblemente 80°C.

Si la aplicación del esfuerzo mecánico es realizada a través de agitación, la frecuencia mínima de dicha agitación entre 10000-50000 rpm y 1000-3000 PSI

20 (6,89 MPa a 20.68 MPa), con el fin de que la fuerza de cizalla efectuada sobre la mezcla sea lo suficientemente alta para disminuir el tamaño de gota de la emulsión formada a escala nanométrica, particularmente tamaños medios de gota entre 1- 500 nm.

25 Si la aplicación de un alto esfuerzo mecánico es realizada a través de alta presión, la presión mínima no debe ser inferior a 700 bar (70 MPa), con el fin de que la fuerza efectuada sobre la mezcla sea lo suficientemente alta para disminuir el tamaño de gota de la emulsión formada a escala nanométrica, particularmente tamaños medios de gota entre 1- 500 nm.

30

Una vez generada la nanoemulsión, esta es sometida a un proceso de estabilización a través de un cambio de temperatura, el cual puede darse de forma

rápida o lenta, partiendo de una temperatura de 1°C hasta llegar a un valor de 25°C.

ELABORACIÓN DE AGREGADOS DE PROTEINAS

5

Con el fin de generar agregados de proteína como polímero tipo octámero, a la nanoemulsión se le agrega la proteína y luego se somete a un alto esfuerzo mecánico, el cual puede efectuarse a través de un proceso de agitación y/o alta presión. Durante la aplicación de dicho esfuerzo mecánico, la temperatura de la mezcla no debe superar los 100°C, preferiblemente 95°C, pH entre 3,5 y 5,2, preferiblemente 4,1. De esta forma el dímero proteico se polimeriza en un octámero de 100-180 kd. Este contenido de residuos de cisteína y cistina facilita la polimerización de la proteína por formación de puentes disulfuro intermoleculares durante el procesamiento a alta temperatura.

15

SECADO POR ATOMIZACIÓN

Posterior al proceso de estabilización de la nanoemulsión y generación de agregados de proteína se procede a la microencapsulación de dicha nanoemulsión. La microencapsulación inicia con un proceso de filtración de la nanoemulsión generada. En dicho proceso de filtración se hace pasar el producto de la nanoemulsión a través de un medio de filtración, el cual permite separar impurezas. El medio de filtración empleado en esta etapa se caracteriza porque el tamaño de partícula que lo atraviesa es inferior a 75 micrómetros. El producto de este proceso es recolectado en un tanque con agitación contante y control de temperatura. La agitación efectuada en dicho tanque debe mantenerse entre 500 y 1000 rpm, preferiblemente 800 rpm, y la temperatura del producto en un valor constante entre 40 y 70°C, preferiblemente 65°C.

El medio de filtración puede ser seleccionado del grupo que forman los filtros abiertos, los filtros lentos, los filtros de gravedad, los filtros rápidos, los filtros de presión y los filtros cerrados.

Por impureza se entiende todo aquel componente constituido por material extraño que no hace parte de materias primas, grumos o partículas sólidas que no se encuentran disueltas.

- 5 El producto almacenado en el tanque homogenizador, posteriormente es llevado a un equipo de secado por aspersión (150 L de agua/h), a través de una bomba de presión positiva que permite alimentar dicho equipo de secado con un flujo superior a 2,3 litros por minuto, con el fin de efectuar un proceso de microencapsulación. El equipo de secado por aspersión puede emplear un medio
- 10 de aspersión tipo boquilla o disco. En caso de efectuarse el proceso de secado con un equipo que emplea un medio de aspersión tipo boquilla, debe incorporarse un sistema de presión que permite controlar la presión de flujo al ingreso del equipo. Dicha presión de entrada al equipo de secado será 300 a 600 psi (2.07 MPa a 4.14 MPa). La temperatura de entrada al secador debe ser estar entre 120
- 15 - 270°C, con el fin de disminuir la humedad de la emulsión. El tiempo de residencia de la partícula dentro del equipo debe ser entre 15 y 30 segundos y la temperatura mínima del aire de salida entre 75 a 95 °C. El producto microencapsulado que contiene las nanopartículas oleosas de cannabis a través de dicho proceso de secado es recogido en un medio recolector para posteriormente ser llevado a un
- 20 proceso de tamizado.

ENFRIAMIENTO

- Durante dicho proceso de tamizado pasado por malla número 10/80 se realiza una
- 25 clasificación granulométrica del producto microencapsulado, con el fin de obtener partículas con tamaños medios inferiores a 1000 micrómetros, preferiblemente 400 micrómetros. Adicionalmente al efectuar dicho proceso de tamizado de las microcápsulas, se busca separar impurezas y controlar la calidad del producto obtenido. Posterior al proceso de tamizado, se desarrolla una etapa de
- 30 estabilización de las microcápsulas, donde se busca disminuir gradualmente la temperatura del producto hasta un valor máximo de 10°C. Este proceso se realiza preferiblemente en un cuarto con control térmico.

Una vez el producto microencapsulado alcanza la temperatura deseada, este es sometido a un proceso de mezclado donde se agrega un agente anticomcompactante, el cual reduce la tendencia de las microcápsulas a cohesionarse, adherirse, agregarse o apelmazarse unas a otras debido a sus características higroscópicas.

- 5 Dicho agente anticomcompactante está constituido por sustancias capaces de evitar la formación de estructuras agregadas o de grumos por aglutinación de partículas, y puede ser seleccionado del grupo compuesto por difosfato dicálcico, polifosfatos de calcio y sodio, polifosfatos de calcio, óxido de silicio, silicato cálcico, silicato de potasio y aluminio, silicato de zinc, silicato de sodio y aluminio, silicato de calcio y
- 10 aluminio, ácido esteárico, estearato de aluminio, estearato magnésico, sal de ácido oleico con calcio, potasio y sodio, y todas sus posibles combinaciones.

Para la adición del agente anticomcompactante, primero se pesa la cantidad de producto microencapsulado al cual se le adicionará dicho agente, para

15 posteriormente determinar la cantidad de agente que será agregado. La cantidad de agente anticomcompactante en la mezcla está en un rango entre 0,1 y 3%; preferiblemente 2%. El producto en polvo junto con el agente anticomcompactante son adicionados a un mezclador de producto terminado para la completa homogenización del producto microencapsulado.

20

Entre los compuestos activos lipofílicos o emulsificantes se incluyen los aceites cosméticos, aceites alimentarios, aceites esenciales, así como cualquiera de sus combinaciones. Los compuestos formados por grupos de flavonol, antocianina, fitoalexina, hidroxitirosol, ácido retinoico, retinal, retinol, calciferol, alfa-tocoferol,

25 tocotrienol, fitomenadiona, alfa-caroteno, beta-caroteno, licopeno, capsantina, luteína, zeaxantina, xantofila, EPA, DHA, ácido linoleico, campesterol, estigmasterol, sitosterol, sus derivados, ésteres o sales farmacéuticamente o cosméticamente aceptables, o de grado alimentario, y sus mezclas. Ácidos grasos saturados e insaturados presentes en aceites de pescado, algas, oliva, linaza,

30 canola, girasol, soya, chía, palma, maíz, aguacate, cacahuete, cártamo, mil pesos, coco, algodón sésamo, arroz, semillas de uva o combinaciones de los mismos, vitaminas de la familia de vitaminas A, D, E o K; un fosfolípido; un carotenoide; un

ácido graso; polifenoles tales como, por ejemplo, un flavonol (e.g., una catequina, una epicatequina, isoramnetina, kaempferol, miricetina, quercetina, etc.); una antocianina (e.g., cianidina, delphinidina, malvidina, peonidina, petunidina, etc.); una fitoalexina (e.g., resveratrol, etc.); hidroxitirosol, etc.; una vitamina liposoluble tal como, por ejemplo, vitamina A y sus derivados (e.g., ácido retinóico, retinal, retino 1, etc.); vitamina E y sus derivados (e.g., un tocoferol, por ejemplo, alfa-toco feral, etc., un tocotrienol, etc.); vitamina D y sus derivados (e.g., vitamina Di, vitamina D2 (ergo calciferol), vitamina D3 (colecalfiferol), vitamina D4 (22-dihidroergocalciferol), vitamina D5 (sito calciferol), etc.); vitamina K o fitomenadiona y sus derivados (e.g., vitamina K1 (filoquinona), vitamina K2 (menaquinona), menadinona, etc.); un carotenoide tal como, por ejemplo, un caroteno (e.g., alfa-caroteno, beta-caroteno , criptoxantina, licopeno , etc.); una xantófila (e.g., astaxantina, cantaxantina, capsantina, criptoxantina, flavoxantina, luteína, rodoxantina.

15

Ejemplo

Para la obtención de las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo, se realiza un proceso que combina las etapas de nanotecnología, microencapsulación y secado por aspersión en donde la nanotecnología comprende:

20

PREPARACIÓN FASE LIPOFÍLICA

Se realiza una mezcla del aceite de cannabis, con las proteínas, el emulsificante (α y mono glicéridos de ácidos grasos,) y los fosfolípidos (Lecitina). (Ver rangos en la tabla N 1).

25

PREPARACIÓN FASE HIDROFÍLICA

Durante la preparación de la fase hidrofílica, se adiciona el agua a la anterior mezcla, en mezclador de fase hidrofílica, a la cual es necesario incrementar su temperatura en un rango a 70°C. Posteriormente, se adiciona lentamente un

30

surfactante hidrofílico de carácter no iónico con un HBL superior a 13. La mezcla que se forma es sometida a un proceso de agitación por medio de un agitador programado con una frecuencia de giro de 550 rpm controlando la generación de espuma y la temperatura previamente alcanzada. Durante dicho proceso de agitación es adicionada una matriz encapsulante seleccionada del grupo conformado por maltodextrinas.

Adicionalmente, se agrega un enmascarante hidrofílico, el cual permite por su interacción con el surfactante disminuir la generación de espuma.

Posteriormente se mezclan las dos fases, luego se realiza un primer aumento de temperatura hasta de 40°C.

Una vez alcanzada dicha temperatura se adiciona un agente antioxidante. La mezcla que se forma es sometida a un proceso de agitación por medio de un agitador programado con una frecuencia de giro de 700 rpm, controlando la generación de espuma. Durante el proceso de agitación se realiza un segundo aumento de temperatura hasta alcanzar un valor de 75°C. Posteriormente, se adiciona de manera lenta un surfactante lipofílico de carácter no iónico con un HBL inferior a 9.

Dicha mezcla se pasa por un mezclador de fases y dicha mezcla es sometida a proceso de agitación de 5000 rpm, controlando la generación de espuma y la temperatura previamente alcanzada, generando una pre-emulsión

ELABORACIÓN DE NANOEMULSIÓN

Para generar la nanoemulsion, la preemulsión obtenida previamente es sometida a la aplicación de un alto esfuerzo mecánico y la temperatura de la mezcla se ajusta entre un rango de 70 a 100°C, preferiblemente a 80°C. A una agitación de 10000 rpm y 1000 PSI (6.89 MPa), luego esta nanoemulsión se estabiliza con un cambio de temperatura hasta 20°C.

SECADO POR ATOMIZACIÓN

Se realiza la microencapsulación con un proceso de filtración de la nanoemulsión generada. En dicho proceso de filtración, se hace pasar el producto de la nanoemulsión a través de un medio de filtración, el cual permite separar impurezas, luego se lleva la nanoemulsión al tanque del homogeneizador, y de allí pasa al equipo de secado por aspersión y es secado con boquilla, con una temperatura de salida entre 75 y 95°C, preferiblemente a 86°C.

ENFRIAMIENTO

Posterior al proceso de tamizado se desarrolla una etapa de estabilización de las microcápsulas, donde se busca disminuir gradualmente la temperatura del producto hasta un valor máximo de 10°C. Luego se agrega el anticompactante.

Tabla N 1

Ingrediente	Nanopartículas de cannabis
Aceite	Aceite de cannabis 5 % - 95 %
Antioxidantes	0.001 % - 0.1 %
Emulsificantes	0.1 % - 5 %
Proteínas	1 % - 20 %
Regulador de pH	0.1 % - 5 %
Estabilizantes	0.01 % - 5 %
Almidones	1 % - 30 %
Carbohidratos	1 % - 30 %
Fosfolípidos	0.1 % - 5 %
Anticompactante	0.1 % - 5 %

P-13382
Reivindicaciones Modificadas – RTA AO 11544
04 de octubre de 2017

5

REIVINDICACIONES

1. Nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo, caracterizadas porque comprenden un extracto de cannabis en una proporción de desde 5% hasta 95% y materiales encapsulantes o portadores farmacéuticamente aceptables, en donde las nanopartículas tienen un tamaño entre 1 nm y 500 nm; en donde los materiales encapsulantes o portadores farmacéuticamente aceptables se seleccionan de antioxidantes, emulsificantes, proteínas, reguladores de pH; estabilizantes, almidones, carbohidratos, fosfolípidos, edulcorantes, y anticompactantes.
2. Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque el extracto de cannabis se selecciona de plantas de las variedades sativa e indica y sus cruces.
3. Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 caracterizada porque los portadores farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste de carbohidratos, proteínas, almidones y mezclas de los mismos.
4. Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque los portadores farmacéuticamente aceptables además se seleccionan del grupo de antioxidantes naturales o sintéticos como carotenoides, polifenoles, tocoferoles, antiocianinas, BHT y mezclas de los mismos.
5. Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque los portadores farmacéuticamente aceptables además se seleccionan del grupo que consiste de materiales emulsificantes del grupo que consiste de α y mono glicéridos de ácidos

grasos, monoleatos, TWEEN 80 (Polisorbato 80 o Monooleato de Sorbitán Polioxietilénico 80), SPAN 80 (Mono-9-octadecanoato de (Z)-sorbitano), lecitina y mezclas de los mismos.

56. Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque los portadores farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste de materiales reguladores de pH que consiste de tripolifosfato de sodio y calcio, difosfatos sodio, calcio y potasio, sales de ácidos (lactato de sodio, citrato de sodio) y mezclas de los mismos.
7. Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque además los portadores farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste de materiales estabilizantes: carrageninas (K, α , λ , I), CMC, gomas xantano, arábica, guar y algarrobo y mezclas de los mismos.
8. Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque los portadores farmacéuticamente aceptables además se seleccionan del grupo que consiste de materiales fosfolípidos seleccionados de lecitina y otros fosfolípidos de origen vegetal y mezclas de los mismos.
9. Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque además los portadores farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste de materiales edulcorantes/potencializadores lipofílicos seleccionados de sorbitol, manitol, xilitol, isomalt, los hidrolisatos de almidón hidrogenados, acesulfamo K, alitamo, aspartamo, ciclamato, neohesperidina DC, sacarina, sucralosa, steviosida, taumatina y mezclas de los mismos.

- 10.** Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque los portadores farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste de materiales anticomcompactantes seleccionado de silicas, fosfato tricalcico, carbonato de calcio y mezclas de los mismos.
- 5

P-13382

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0007962**
Solicitud de patente a nombre de **ALSEC ALIMENTOS SECOS S.A.S.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de la sociedad ALSEC ALIMENTOS SECOS S.A.S., domiciliada en La Estrella – Antioquia, Colombia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **11544** notificado electrónicamente el 10 de agosto de 2017, relacionado con los requerimientos formales de la solicitud, atentamente me permito manifestar que, con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, el solicitante realiza las siguientes modificaciones:

1. Descripción

Teniendo en cuenta las objeciones realizadas por el examinador, se informa que se presenta un nuevo capítulo descriptivo en el cual se han efectuado las siguientes modificaciones:

- Se reemplazaron los términos “*Xylitol*” y “*Xantham*” por sus términos en español “*Xilitol*” y “*Xantano*”.
- Se reemplazó el término “*TWIN*” por el nombre correcto de la marca registrada “*TWEEN 80*”.
- Se especificó que las marcas registradas “*TWEEN 80*” y “*SPAN 80*” corresponden a “*Polisorbato 80 o Monooleato de Sorbitán Polioxietilénico 80*” y “*Mono-9-octadecanoato de (Z)-sorbitano*”, respectivamente, de acuerdo con las fichas de seguridad de dichos productos, las cuales se adjuntan al presente memorial.

2. Reivindicaciones

En relación con las objeciones sobre la falta de claridad de las reivindicaciones, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de diez (10) reivindicaciones, y que reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se efectuaron las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se modificó la reivindicación 1.
- 1.2 Se eliminó la expresión “*materiales encapsulantes*” de la reivindicación 3.
- 1.3 Se definieron las marcas registradas “*TWEEN 80*” y “*SPAN 80*” por sus características esenciales.

En cuanto a estas modificaciones, es claro que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su examen inicial.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene igual número de reivindicaciones que el presentado anteriormente y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad y ajustado a las normas de patentabilidad en Colombia.

3. Claridad de la solicitud

Respecto a las objeciones de claridad, el solicitante manifiesta que mediante las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

- 3.1 Su Despacho ha indicado que las expresiones “*portadores farmacéuticamente aceptables*” y “*materiales encapsulantes*”, refiriéndose a los elementos de una composición no son limitativas y son imprecisas, ante lo cual se informa que se modificó la reivindicación 1 con el propósito de:
 - Especificar que las nanopartículas oleosas comprenden “*un extracto de cannabis ... y materiales encapsulantes o portadores farmacéuticamente aceptables...*”, tal como se indica en la página 4, líneas 16 a 17 de la descripción inicialmente presentada.

-
- Especificar que “*los materiales encapsulantes o portadores farmacéuticamente aceptables se seleccionan de antioxidantes, emulsificantes, proteínas, reguladores de pH; estabilizantes, almidones, carbohidratos, fosfolípidos, edulcorantes, y anticomcompactantes*”, de acuerdo con lo divulgado en las reivindicaciones originales 3 a 10.

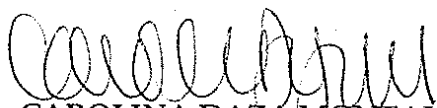
3.2 Adicionalmente, se informa que se eliminó la expresión “*materiales encapsulantes*” de la reivindicación 3 con el fin de dar mayor claridad a la materia divulgada.

3.3 Además, se informa que se reemplazó el término “*TWIN*” por el nombre correcto de la marca registrada “*TWEEN 80*” incluida en la reivindicación 5; y se especificó que las marcas registradas “*TWEEN 80*” y “*SPAN 80*” corresponden a “*Polisorbato 80 o Monooleato de Sorbitán Polioxietilénico 80*” y “*Mono-9-octadecanoato de (Z)-sorbitano*”, respectivamente, de acuerdo con las fichas de seguridad de dichos productos.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 10 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese Despacho en el oficio No. **11544** notificado electrónicamente el 10 de agosto de 2017, solicito atentamente sea tenida en cuenta la información aquí presentada y continuar con el trámite de la presente solicitud.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Nueva memoria descriptiva que incluye:
 - Nuevo capítulo descriptivo; y
 - Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por diez (10) reivindicaciones.
- Fichas de seguridad de los productos “*TWEEN 80*” y “*SPAN 80*”.

P-13382
Descripción Modificada – RTA AO 11544
04 de octubre de 2017

5 **NANOPARTICULAS OLEOSAS DE CANNABIS MICROENCAPSULADAS EN**
 POLVO

CAMPO DE LA INVENCION

- 10 La presente invención se refiere a nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo para aplicaciones en el campo farmacéutico, alimentos y cosmética.

RESUMEN

- 15 La presente invención se refiere a nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo, caracterizada al comprender un extracto de cannabis y portadores farmacéuticamente aceptables, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula entre 1 y 500 nm con aplicaciones en la industria de la farmacia, alimentos y cosmética.

20

ESTADO DE LA TÉCNICA

- Se estima que el cannabis contiene unos 60 fitocannabinoides, entre los cuales los más conocidos para el uso medicinal son el tetrahidrocannabinol (THC), el
- 25 cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN) y su atención se centra en el uso terapéutico de los principios activos de la planta. Después del THC y del CBD, el CBN es otro cannabinoide importante. El CBN tiene sólo un ligero efecto psicotrópico y presumiblemente actúa como un agonista débil de los receptores CB1 y CB2 en el sistema de endocannabinoide. Por otra parte, es conocido por
- 30 sus múltiples aplicaciones a nivel médico, por ejemplo, como anticonvulsivo y

como antiemético. Además, el CBN puede ser responsable, en parte, del efecto calmante de algunos tipos de cannabis.”¹

Debido a su interés en la medicina alternativa, se han realizado estudios sobre esta planta con el fin de poder determinar su actividad biológica para enfermedades como el cáncer. Se está desarrollando formulaciones que contengan como principio activo extractos de esta planta.

Es así como la patente WO2016147186 describe una formulación de emulsión basada en cannabis para uso en diversas condiciones médicas y opcionalmente con diversas composiciones farmacéuticas o nutracéuticas, en las que la fracción oleosa utilizada contiene aproximadamente un 50% de cannabinoides. La presente invención describe adicionalmente métodos de fabricación y usos de la composición antes mencionada.

Por su parte, la patente WO2016094810 se refiere a composiciones de cannabinoides, en donde dichas composiciones pueden ser encapsuladas (por ejemplo, microencapsuladas). En particular, estas composiciones se pueden administrar a un sujeto, tal como mediante consumo oral o tratamiento tópico.

De otra parte, la patente WO2016144376 enseña composiciones de nanopartículas de fosfolípidos de cannabinoides formadas a partir de fosfolípidos y lípidos más simples en un proceso secuencial y crea formas de dosificación estandarizadas con cantidades precisas de cannabinoides; produciendo un aumento del transporte de cannabinoides a través de la mucosa hidrofóbica; aumentar la biodisponibilidad del cannabinoide de 2 a 8 veces, disminuir la dosis de cannabinoides de 2 a 8 veces menos que la cantidad de cannabinoides necesaria para provocar el mismo efecto terapéutico en comparación con los cannabinoides crudos y no encapsulados; donde la estructura dinámica de las

¹ <https://sensiseeds.com/es/blog/los-cannabinoides-en-la-medicina-un-resumen-para-medicos-y-especialistas/> (25/06/2015)

nanopartículas reduce los efectos adversos de los cannabinoides; y permite una terapia de cannabinoides más eficaz y segura.

Adicionalmente, la patente US5989583 reporta que sustancias lipofílicas de baja
5 biodisponibilidad oral, se mezclan con al menos una grasa sólida y fosfolípido para obtener una composición sólida seca adecuada como forma de dosificación oral. Las composiciones lipídicas sólidos se ejemplifican para aditivos alimentarios o suplementos dietéticos tales como coenzima Q10 y para fármacos tales como dexamabinol. Las mezclas de lípidos secos de Coenzima Q10 muestran una
10 liberación de fármaco mejorada in vitro y una biodisponibilidad oral mejorada in vivo en comparación con una formulación comercial de CoQ10. La mezcla de lípidos secos de dexamabinol muestra similarmente una biodisponibilidad oral mejorada en comparación con las formulaciones conocidas.

15 Por su parte, la patente EP2444071 enseña una formulación que comprende una pluralidad de minicápsulas sin fisuras, teniendo las minicápsulas un diámetro de 0,5 mm a 5 mm, y en donde las minicápsulas tiene un núcleo que contiene una entidad activa y un cuerpo encapsulante, estando la entidad activa en forma de uno o más de: una microemulsión, una nanoemulsión, un sistema de liberación
20 autoemulsionante, un sistema de administración automicroemulsionante, una formulación de perfluorocarbono bioestable, un complejo con ciclodextrina (y similares), liposomas, hidrogel, sistema de suministro linfático dirigido, bi-capas líquidas, un sistema acuoso, cera, emzaloide, y extracto vegetal natural

25 En este sentido, luego de investigación en el estado del arte, se ha encontrado que el problema técnico más significativo es el poder desarrollar una nueva matriz de nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo, que se puedan hacer mediante la combinación de nanotecnología, microencapsulación y secado por aspersión en un solo proceso, con el fin de permitir regular las
30 concentraciones de cannabinoides, optimizando la dosificación en los productos, minimizando riesgos en los consumidores finales y potenciándose los beneficios para la salud, y en donde el tamaño de partícula ayude a una mayor

biodisponibilidad, además que por su presentación en polvo, puedan ser aplicados a cualquier producto o matriz con gran mejoría en sus condiciones organolépticas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FIGURAS

5

La figura 1 muestra una microfotografía que enseña nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo de acuerdo con la invención, en donde se observa que tienen una forma homogénea.

- 10 La figura 2 muestra la presentación y apariencia final del polvo del producto de acuerdo con la invención, que comprende las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en donde se observa un polvo fino.

DESCRIPCIÓN DE TALLADA DE LA INVENCION

15

- La presente invención está dirigida a un producto que es nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo. De acuerdo con la invención, las nanopartículas tienen un tamaño entre 1 y 500 nm y estas nanopartículas están comprendidas por aceite cannabis y un material encapsulante o portador farmacéuticamente aceptable y GRAS (Generalmente reconocido como seguro) en el caso de alimentos y que pueden comprender antioxidantes, emulsificantes, proteínas, reguladores de pH; colorantes, estabilizantes, almidones, carbohidratos, fosfolípidos, edulcorantes, y anticompactantes entre otros componentes farmacéuticos, alimenticios o cosméticamente aceptables.

25

- El aceite de cannabis es un aceite que resulta de cualquier tipo de extracto que contiene sustancias identificadas como cannabionoides (compuestos medicinales). Entre los extractos de cannabis que se pueden emplear en la presente invención, se encuentran los extractos de cualquier tipo o categoría de plantas de cannabis, principalmente, de las variedades sativa e indica y los cruces de estas. Adicionalmente, se puede emplear cualquier variedad solvente o mezclas de solventes. Entre los solventes más conocidos y usados en los extractos de la

30

presente invención se tienen los solventes orgánicos grado alimenticio y farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, acuoso, alcohólico y mezclas de los mismos. También se puede emplear extractos liofilizados que son reconstituidos en agua o en cualquier otro solvente farmacéuticamente aceptable.

5

De acuerdo con la presente invención, el ingrediente principal o ingrediente activo es aceite de cannabis que se encuentra en una proporción de desde 5% hasta 95% en peso total de la composición.

- 10 En el extracto de cannabis se encuentra un compuesto principal, los cannabinoides nombrados como THC, CBD, CBN, CBC, CBG, con porcentajes entre 0.1 % del extracto hasta un 80% del mismo.

- En relación con los materiales encapsulantes, como su nombre lo indica, son los
15 componentes que, con ayuda de otros excipientes, encapsulan el ingrediente activo de cannabis. Dentro de los materiales encapsulantes que se pueden usar en la presente invención se tienen: estabilizantes, carbohidratos, proteínas, carbohidratos y almidones, en donde las proteínas pueden estar presentes de desde 0.1 a 20% en peso, estabilizantes de desde 0.01% hasta 5% en peso, los
20 almidones de desde 1% hasta 30% y los carbohidratos de desde 1% hasta 30% en peso.

- Otro de los componentes que pueden participar en las nanopartículas microencapsuladas en la presente invención, son materiales que pueden ser
25 seleccionados de un grupo de Antioxidantes naturales o sintéticos tales como carotenoides, polifenoles, tocoferoles, antiocianinas o BHT y mezclas de los mismos; Emulsificantes tales como α y mono glicéridos de ácidos grasos, monoleatos, TWEEN 80 (Polisorbato 80 o Monooleato de Sorbitán Polioxietilénico 80), SPAN 80 (Mono-9-octadecanoato de (Z)-sorbitano), lecitina y mezclas de los
30 mismos; Reguladores de pH tales como Tripolifosfato de sodio y calcio, difosfatos sodio, calcio y potasio, sales de ácidos (lactato de sodio, citrato de sodio) y mezclas de los mismos; Estabilizantes tales como carrageninas (K, α , λ , I), CMC,

gomas xantano, arábica, guar y algarrobo y mezclas de los mismos; Fosfolípidos tales como Lecitina y otros fosfolípidos de origen vegetal y mezclas de los mismos; Edulcorantes y/o potencializadores lipofílicos tales como sorbitol, manitol, xilitol, isomalt, los hidrolizados de almidón hidrogenados y otros como, acesulfamo k, alitamo, aspartamo, ciclamato, neohesperidina dc, sacarina, sucralosa, steviosida, taumatina y mezclas de los mismos; Anticompactantes tales como silicas, fosfato tricalcico, carbonato de calcio y mezclas de los mismos, y agua.

De acuerdo con la presente invención, los antioxidantes pueden estar en una proporción de desde 0.001% hasta 0.1%; los emulsificantes de desde 0.1% hasta 5%; el regulador de pH de desde 0.1 hasta 5%; los estabilizantes de desde 0.01% hasta 5%, los fosfolípidos de desde 0.1% hasta 5%, y los anticompactantes de desde 0.1 hasta 5%.

Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas de la presente invención se obtienen mediante un proceso que combina las etapas de nanotecnología (formación de nanoemulsión), microencapsulación y secado por aspersión en donde la nanotecnología comprende:

PREPARACIÓN FASE LIPOFÍLICA

Se entiende como toda molécula o mezcla de ellas que tienen afinidad por las grasas y gran solubilidad en los lípidos, entre otros compuestos se pueden mencionar los ácidos grasos, las vitaminas, las ceras, extractos liposolubles o aceites esenciales, para este caso es la mezcla de:

- 25• Sistema proteico
- Emulsificantes
- Fosfolípidos

PREPARACIÓN FASE HIDROFÍLICA

Por fase hidrofílica se entiende aquella fase que tiene afinidad por el agua. En una disolución o coloide, las partículas hidrófilas tienden a acercarse y mantener contacto con el agua. Las moléculas hidrófilas son a su vez lipóforas, es decir no

tienen afinidad por los lípidos o grasas y no se mezclan con ellas. Durante la preparación de la fase hidrofílica, se adiciona agua en un mezclador de fase hidrofílica, a la cual es necesario incrementar su temperatura en un rango entre 30°C y 100°C, preferiblemente 70°C. Posteriormente, se adiciona lentamente un surfactante hidrofílico de carácter no iónico con un HBL superior a 13. La mezcla que se forma es sometida a un proceso de agitación por medio de un agitador programado con una frecuencia de giro entre 100 rpm y 1000 rpm, preferiblemente 500 rpm controlando la generación de espuma y la temperatura previamente alcanzada. Durante dicho proceso de agitación, se adiciona una matriz encapsulante seleccionada del grupo conformado por carbohidratos como almidón y derivados, maltodextrinas, jarabes de maíz, ciclodextrinas, carboximetilcelulosa y derivados; gomas como arábica, xantano, guar, gellan, tara, celulósicas, garrafin, tragacanto, karaya, mezquite, alginato de sodio, carragenina; lípidos como ceras, parafinas, grasas, fosfolípidos, glicéridos y ácidos grasos; proteínas como gelatina, proteína de soya o aislados de soya, caseinatos, proteínas de suero, suero de leche, caseína y mezclas de éstos.

Adicionalmente, el surfactante hidrofílico puede ser seleccionado del grupo que forman aquellos de tipo alcoholes lineales etoxilados, alquil fenoles etoxilados, esteres de ácidos grasos, derivados de aminas y amidas, copolímeros óxidos de etileno-óxido de propileno, polialcoholes de polialcoholes etoxilados, tioles (mercaptanos) etoxilados y mezclas de estos.

Además, puede agregarse un enmascarante hidrofílico, el cual permite por su interacción con el surfactante disminuir la generación de espuma. La generación de espuma en el proceso de agitación, evita que se presente una correcta homogenización de la fase hidrofílica debido a que partículas de aire se incorporan a dicha fase.

Dicho enmascarante hidrofílico puede ser seleccionado del grupo que forman las mezclas estadísticas de uno o varios edulcorantes y de uno o varios potenciadores hidrofílicos, tales como: los azúcares refinados, el jarabe de maíz de alta fructosa,

la fructosa cristalina, la glucosa, la dextrosa, los edulcorantes provenientes del maíz, la miel, la lactosa, la maltosa, varios jarabes, los azúcares invertidos o el jugo concentrado de frutas, sorbitol, manitol, xilitol, isomalt, los hidrolisatos de almidón hidrogenados y otros como, acesulfamo k, alitamo, aspartamo, ciclamato, 5 neohesperidina dc, sacarina, sucralosa, steviosida, taumatina.

Posteriormente, la fase hidrofílica es mezclada con una fase lipofílica en el mezclador de fase hidrofílica. La fase lipofílica es preparada mediante la adición de un agente lipofílico o núcleo seleccionado del grupo constituido por lípidos, 10 fosfolípidos, siliconas, parafinas, ceras entre otras, en un mezclador de fase lipofílica. Luego se realiza un primer aumento de temperatura hasta alcanzar un valor de temperatura en un rango entre 30°C y 45°C, preferiblemente de 40°C.

Una vez alcanzada a dicha temperatura, se adiciona un agente preservante, el 15 cual puede ser un antioxidante de origen natural o sintético, capaz de retardar o prevenir la oxidación de la fase lipofílica. Dentro de los antioxidantes que se pueden emplear se encuentra vitaminas A, E, C, oligoelementos, polifenoles o mezclas de estos. La mezcla que se forma es sometida a un proceso de agitación por medio de un agitador programado con una frecuencia de giro entre 500 y 1500 20 rpm, preferiblemente 800 rpm, controlando la generación de espuma. Durante el proceso de agitación se realiza un segundo aumento de temperatura hasta alcanzar un valor entre 45°C y 80°C, preferiblemente 70°C. Posteriormente, se adiciona de manera lenta un surfactante lipofílico de carácter no iónico con un HBL inferior a 9. Adicionalmente, puede adicionarse un enmascarante lipofílico y/o 25 cualquier fuente lipofílica que permita, por su interacción con dicho surfactante lipofílico, mejorar las propiedades organolépticas del núcleo.

Dicho enmascarante lipofílico puede ser seleccionado del grupo que forman las mezclas estadísticas de uno o varios edulcorantes y de uno o varios potenciadores 30 lipofílicos, tales como: los azúcares refinados, el jarabe de maíz de alta fructosa, la fructosa cristalina, la glucosa, la dextrosa, los edulcorantes provenientes del maíz, la miel, la lactosa, la maltosa, varios jarabes, los azúcares invertidos o el jugo

concentrado de frutas, sorbitol, manitol, xilitol, isomalt, los hidrolisatos de almidón hidrogenados y otros como, acesulfamo k, alitamo, aspartamo, ciclamato, neohesperidina dc, sacarina, lúcralos, steviosida, taumatina y equivalentes conocidos por el técnico versado en la materia.

5

Una vez preparadas tanto la fase hidrofílica como la fase lipofílica, se combinan en un mezclador de fases y dicha mezcla es sometida a proceso de agitación entre 4000 y 9000 rpm, preferiblemente 5000 rpm, controlando la generación de espuma y la temperatura previamente alcanzada, generando una pre-emulsión.

10

ELABORACIÓN DE NANOEMULSIÓN

Con el fin de generar una nanoemulsión, la preemulsión previamente obtenida es sometida a la aplicación de un alto esfuerzo mecánico, el cual puede efectuarse a través de un proceso de agitación y/o alta presión. Durante la aplicación de dicho

15 esfuerzo mecánico, la temperatura de la mezcla no debe superar los 100°C, preferiblemente 80°C.

Si la aplicación del esfuerzo mecánico es realizada a través de agitación, la frecuencia mínima de dicha agitación entre 10000-50000 rpm y 1000-3000 PSI

20 (6,89 MPa a 20.68 MPa), con el fin de que la fuerza de cizalla efectuada sobre la mezcla sea lo suficientemente alta para disminuir el tamaño de gota de la emulsión formada a escala nanométrica, particularmente tamaños medios de gota entre 1- 500 nm.

25 Si la aplicación de un alto esfuerzo mecánico es realizada a través de alta presión, la presión mínima no debe ser inferior a 700 bar (70 MPa), con el fin de que la fuerza efectuada sobre la mezcla sea lo suficientemente alta para disminuir el tamaño de gota de la emulsión formada a escala nanométrica, particularmente tamaños medios de gota entre 1- 500 nm.

30

Una vez generada la nanoemulsión, esta es sometida a un proceso de estabilización a través de un cambio de temperatura, el cual puede darse de forma

rápida o lenta, partiendo de una temperatura de 1°C hasta llegar a un valor de 25°C.

ELABORACIÓN DE AGREGADOS DE PROTEINAS

5

Con el fin de generar agregados de proteína como polímero tipo octámero, a la nanoemulsión se le agrega la proteína y luego se somete a un alto esfuerzo mecánico, el cual puede efectuarse a través de un proceso de agitación y/o alta presión. Durante la aplicación de dicho esfuerzo mecánico, la temperatura de la mezcla no debe superar los 100°C, preferiblemente 95°C, pH entre 3,5 y 5,2 preferiblemente 4,1. De esta forma el dímero proteico se polimeriza en un octámero de 100-180 kd. Este contenido de residuos de cisteína y cistina facilita la polimerización de la proteína por formación de puentes disulfuro intermoleculares durante el procesamiento a alta temperatura.

15

SECADO POR ATOMIZACIÓN

Posterior al proceso de estabilización de la nanoemulsión y generación de agregados de proteína se procede a la microencapsulación de dicha nanoemulsión. La microencapsulación inicia con un proceso de filtración de la nanoemulsión generada. En dicho proceso de filtración se hace pasar el producto de la nanoemulsión a través de un medio de filtración, el cual permite separar impurezas. El medio de filtración empleado en esta etapa se caracteriza porque el tamaño de partícula que lo atraviesa es inferior a 75 micrómetros. El producto de este proceso es recolectado en un tanque con agitación contante y control de temperatura. La agitación efectuada en dicho tanque debe mantenerse entre 500 y 1000 rpm, preferiblemente 800 rpm, y la temperatura del producto en un valor constante entre 40 y 70°C, preferiblemente 65°C.

El medio de filtración puede ser seleccionado del grupo que forman los filtros abiertos, los filtros lentos, los filtros de gravedad, los filtros rápidos, los filtros de presión y los filtros cerrados.

Por impureza se entiende todo aquel componente constituido por material extraño que no hace parte de materias primas, grumos o partículas sólidas que no se encuentran disueltas.

- 5 El producto almacenado en el tanque homogenizador, posteriormente es llevado a un equipo de secado por aspersión (150 L de agua/h), a través de una bomba de presión positiva que permite alimentar dicho equipo de secado con un flujo superior a 2,3 litros por minuto, con el fin de efectuar un proceso de microencapsulación. El equipo de secado por aspersión puede emplear un medio
- 10 de aspersión tipo boquilla o disco. En caso de efectuarse el proceso de secado con un equipo que emplea un medio de aspersión tipo boquilla, debe incorporarse un sistema de presión que permite controlar la presión de flujo al ingreso del equipo. Dicha presión de entrada al equipo de secado será 300 a 600 psi (2.07 MPa a 4.14 MPa). La temperatura de entrada al secador debe ser estar entre 120
- 15 - 270°C, con el fin de disminuir la humedad de la emulsión. El tiempo de residencia de la partícula dentro del equipo debe ser entre 15 y 30 segundos y la temperatura mínima del aire de salida entre 75 a 95 °C. El producto microencapsulado que contiene las nanopartículas oleosas de cannabis a través de dicho proceso de secado es recogido en un medio recolector para posteriormente ser llevado a un
- 20 proceso de tamizado.

ENFRIAMIENTO

- Durante dicho proceso de tamizado pasado por malla número 10/80 se realiza una
- 25 clasificación granulométrica del producto microencapsulado, con el fin de obtener partículas con tamaños medios inferiores a 1000 micrómetros, preferiblemente 400 micrómetros. Adicionalmente al efectuar dicho proceso de tamizado de las microcápsulas, se busca separar impurezas y controlar la calidad del producto obtenido. Posterior al proceso de tamizado, se desarrolla una etapa de
- 30 estabilización de las microcápsulas, donde se busca disminuir gradualmente la temperatura del producto hasta un valor máximo de 10°C. Este proceso se realiza preferiblemente en un cuarto con control térmico.

Una vez el producto microencapsulado alcanza la temperatura deseada, este es sometido a un proceso de mezclado donde se agrega un agente anticomcompactante, el cual reduce la tendencia de las microcápsulas a cohesionarse, adherirse, agregarse o apelmazarse unas a otras debido a sus características higroscópicas.

- 5 Dicho agente anticomcompactante está constituido por sustancias capaces de evitar la formación de estructuras agregadas o de grumos por aglutinación de partículas, y puede ser seleccionado del grupo compuesto por difosfato dicálcico, polifosfatos de calcio y sodio, polifosfatos de calcio, óxido de silicio, silicato cálcico, silicato de potasio y aluminio, silicato de zinc, silicato de sodio y aluminio, silicato de calcio y
- 10 aluminio, ácido esteárico, estearato de aluminio, estearato magnésico, sal de ácido oleico con calcio, potasio y sodio, y todas sus posibles combinaciones.

Para la adición del agente anticomcompactante, primero se pesa la cantidad de producto microencapsulado al cual se le adicionará dicho agente, para

15 posteriormente determinar la cantidad de agente que será agregado. La cantidad de agente anticomcompactante en la mezcla está en un rango entre 0,1 y 3%; preferiblemente 2%. El producto en polvo junto con el agente anticomcompactante son adicionados a un mezclador de producto terminado para la completa homogenización del producto microencapsulado.

20

Entre los compuestos activos lipofílicos o emulsificantes se incluyen los aceites cosméticos, aceites alimentarios, aceites esenciales, así como cualquiera de sus combinaciones. Los compuestos formados por grupos de flavonol, antocianina, fitoalexina, hidroxitirosol, ácido retinoico, retinal, retinol, calciferol, alfa-tocoferol,

25 tocotrienol, fitomenadiona, alfa-caroteno, beta-caroteno, licopeno, capsantina, luteína, zeaxantina, xantofila, EPA, DHA, ácido linoleico, campesterol, estigmasterol, sitosterol, sus derivados, ésteres o sales farmacéuticamente o cosméticamente aceptables, o de grado alimentario, y sus mezclas. Ácidos grasos saturados e insaturados presentes en aceites de pescado, algas, oliva, linaza,

30 canola, girasol, soya, chía, palma, maíz, aguacate, cacahuete, cártamo, mil pesos, coco, algodón sésamo, arroz, semillas de uva o combinaciones de los mismos, vitaminas de la familia de vitaminas A, D, E o K; un fosfolípido; un carotenoide; un

ácido graso; polifenoles tales como, por ejemplo, un flavonol (e.g., una catequina, una epicatequina, isoramnetina, kaempferol, miricetina, quercetina, etc.); una antocianina (e.g., cianidina, delphinidina, malvidina, peonidina, petunidina, etc.); una fitoalexina (e.g., resveratrol, etc.); hidroxitirosol, etc.; una vitamina liposoluble tal como, por ejemplo, vitamina A y sus derivados (e.g., ácido retinóico, retinal, retino 1, etc.); vitamina E y sus derivados (e.g., un tocoferol, por ejemplo, alfa-toco feral, etc., un tocotrienol, etc.); vitamina D y sus derivados (e.g., vitamina Di, vitamina D2 (ergo calciferol), vitamina D3 (colecalfiferol), vitamina D4 (22-dihidroergocalciferol), vitamina D5 (sito calciferol), etc.); vitamina K o fitomenadiona y sus derivados (e.g., vitamina K1 (filoquinona), vitamina K2 (menaquinona), menadinona, etc.); un carotenoide tal como, por ejemplo, un caroteno (e.g., alfa-caroteno, beta-caroteno , criptoxantina, licopeno , etc.); una xantófila (e.g., astaxantina, cantaxantina, capsantina, criptoxantina, flavoxantina, luteína, rodoxantina.

15

Ejemplo

Para la obtención de las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo, se realiza un proceso que combina las etapas de nanotecnología, microencapsulación y secado por aspersión en donde la nanotecnología comprende:

20

PREPARACIÓN FASE LIPOFÍLICA

Se realiza una mezcla del aceite de cannabis, con las proteínas, el emulsificante (α y mono glicéridos de ácidos grasos,) y los fosfolípidos (Lecitina). (Ver rangos en la tabla N 1).

25

PREPARACIÓN FASE HIDROFÍLICA

Durante la preparación de la fase hidrofílica, se adiciona el agua a la anterior mezcla, en mezclador de fase hidrofílica, a la cual es necesario incrementar su temperatura en un rango a 70°C. Posteriormente, se adiciona lentamente un

30

surfactante hidrofílico de carácter no iónico con un HBL superior a 13. La mezcla que se forma es sometida a un proceso de agitación por medio de un agitador programado con una frecuencia de giro de 550 rpm controlando la generación de espuma y la temperatura previamente alcanzada. Durante dicho proceso de agitación es adicionada una matriz encapsulante seleccionada del grupo conformado por maltodextrinas.

Adicionalmente, se agrega un enmascarante hidrofílico, el cual permite por su interacción con el surfactante disminuir la generación de espuma.

Posteriormente se mezclan las dos fases, luego se realiza un primer aumento de temperatura hasta de 40°C.

Una vez alcanzada dicha temperatura se adiciona un agente antioxidante. La mezcla que se forma es sometida a un proceso de agitación por medio de un agitador programado con una frecuencia de giro de 700 rpm, controlando la generación de espuma. Durante el proceso de agitación se realiza un segundo aumento de temperatura hasta alcanzar un valor de 75°C. Posteriormente, se adiciona de manera lenta un surfactante lipofílico de carácter no iónico con un HBL inferior a 9.

Dicha mezcla se pasa por un mezclador de fases y dicha mezcla es sometida a proceso de agitación de 5000 rpm, controlando la generación de espuma y la temperatura previamente alcanzada, generando una pre-emulsión

ELABORACIÓN DE NANOEMULSIÓN

Para generar la nanoemulsion, la preemulsión obtenida previamente es sometida a la aplicación de un alto esfuerzo mecánico y la temperatura de la mezcla se ajusta entre un rango de 70 a 100°C, preferiblemente a 80°C. A una agitación de 10000 rpm y 1000 PSI (6.89 MPa), luego esta nanoemulsión se estabiliza con un cambio de temperatura hasta 20°C.

SECADO POR ATOMIZACIÓN

Se realiza la microencapsulación con un proceso de filtración de la nanoemulsión generada. En dicho proceso de filtración, se hace pasar el producto de la nanoemulsión a través de un medio de filtración, el cual permite separar impurezas, luego se lleva la nanoemulsión al tanque del homogeneizador, y de allí pasa al equipo de secado por aspersión y es secado con boquilla, con una temperatura de salida entre 75 y 95°C, preferiblemente a 86°C.

ENFRIAMIENTO

Posterior al proceso de tamizado se desarrolla una etapa de estabilización de las microcápsulas, donde se busca disminuir gradualmente la temperatura del producto hasta un valor máximo de 10°C. Luego se agrega el anticompactante.

Tabla N 1

Ingrediente	Nanopartículas de cannabis
Aceite	Aceite de cannabis 5 % - 95 %
Antioxidantes	0.001 % - 0.1 %
Emulsificantes	0.1 % - 5 %
Proteínas	1 % - 20 %
Regulador de pH	0.1 % - 5 %
Estabilizantes	0.01 % - 5 %
Almidones	1 % - 30 %
Carbohidratos	1 % - 30 %
Fosfolípidos	0.1 % - 5 %
Anticompactante	0.1 % - 5 %

P-13382
Reivindicaciones Modificadas – RTA AO 11544
04 de octubre de 2017

5

REIVINDICACIONES

1. Nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo, caracterizadas porque comprenden un extracto de cannabis en una proporción de desde 5% hasta 95% y materiales encapsulantes o portadores farmacéuticamente aceptables, en donde las nanopartículas tienen un tamaño entre 1 nm y 500 nm; en donde los materiales encapsulantes o portadores farmacéuticamente aceptables se seleccionan de antioxidantes, emulsificantes, proteínas, reguladores de pH; estabilizantes, almidones, carbohidratos, fosfolípidos, edulcorantes, y anticompactantes.
2. Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque el extracto de cannabis se selecciona de plantas de las variedades sativa e indica y sus cruces.
3. Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 caracterizada porque los portadores farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste de carbohidratos, proteínas, almidones y mezclas de los mismos.
4. Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque los portadores farmacéuticamente aceptables además se seleccionan del grupo de antioxidantes naturales o sintéticos como carotenoides, polifenoles, tocoferoles, antiocianinas, BHT y mezclas de los mismos.
5. Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque los portadores farmacéuticamente aceptables además se seleccionan del grupo que consiste de materiales emulsificantes del grupo que consiste de α y mono glicéridos de ácidos

grasos, monoleatos, TWEEN 80 (Polisorbato 80 o Monooleato de Sorbitán Polioxietilénico 80), SPAN 80 (Mono-9-octadecanoato de (Z)-sorbitano), lecitina y mezclas de los mismos.

56. Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque los portadores farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste de materiales reguladores de pH que consiste de tripolifosfato de sodio y calcio, difosfatos sodio, calcio y potasio, sales de ácidos (lactato de sodio, citrato de sodio) y mezclas de los mismos.
7. Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque además los portadores farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste de materiales estabilizantes: carrageninas (K, α , λ , I), CMC, gomas xantano, arábica, guar y algarrobo y mezclas de los mismos.
8. Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque los portadores farmacéuticamente aceptables además se seleccionan del grupo que consiste de materiales fosfolípidos seleccionados de lecitina y otros fosfolípidos de origen vegetal y mezclas de los mismos.
9. Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque además los portadores farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste de materiales edulcorantes/potencializadores lipofílicos seleccionados de sorbitol, manitol, xilitol, isomalt, los hidrolisatos de almidón hidrogenados, acesulfamo K, alitamo, aspartamo, ciclamato, neohesperidina DC, sacarina, sucralosa, steviosida, taumatina y mezclas de los mismos.

- 10.** Las nanopartículas oleosas de cannabis microencapsuladas en polvo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque los portadores farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste de materiales anticomcompactantes seleccionado de silicas, fosfato tricalcico, carbonato de calcio y mezclas de los mismos.
- 5

FICHAS DE INFORMACIÓN TÉCNICA**SPAN 80**

Sinónimos:	Sorbitán monooleato. Mono-9-octadecanoato de (Z)-sorbitano. E-494.						
Formula Molecular:	$C_{24}H_{44}O_6$						
Peso Molecular:	428,60						
Descripción:	Emulgente W/O.						
Datos Físico-Químicos:	Líquido viscoso, amarillo-pardusco. Prácticamente insoluble pero dispersable en agua, soluble en aceites grasos produciendo una disolución turbia, miscible con etanol al 96%. Densidad: aprox. 0,990 g/ml.						
Propiedades y usos:	Los ésteres de sorbitano son agentes tensioactivos lipofílicos no iónicos, que se emplean como emulgentes en la preparación de emulsiones y pomadas de uso farmacéutico y cosmético. Cuando se utilizan solos, forman emulsiones estables de fase externa oleosa, aunque frecuentemente se emplean en combinación con un polisorbato (Tween) en variedad de proporciones para producir tanto emulsiones de fase externa acuosa como oleosa, con diferentes texturas y consistencias. También se utilizan para aumentar la capacidad de absorción de agua de sustancias excipientes de pomadas, como por ejemplo la vaselina, que con un 10% de Span 60 es capaz de absorber hasta un 50% de su peso en agua fundiendo la mezcla a baño María a 55 – 60 °C. El Span 20 tiene un HLB de 8,6 (tendría una función más bien humectante), el Span 60 de 4,7, y el Span 80 de 4,3.						
Dosificación:	-Como emulsificante W/O: al 1 – 15 %. -Como solubilizante: al 1 – 10 %. -Como humectante: al 0,1 – 3 %.						
Efectos secundarios:	Ocasionalmente se han observado reacciones de hipersensibilidad tras la aplicación tópica de emulsiones y pomadas que contienen ésteres de sorbitano.						
Observaciones:	Es fotosensible.						
Conservación:	En envases bien cerrados. PROTEGER DE LA LUZ.						
Ejemplos de formulación:	Emulsión W/O <table><tr><td>Dehymuls K</td><td>20 %</td></tr><tr><td>Aceite germen trigo</td><td>5 %</td></tr><tr><td>Span 80</td><td>2 %</td></tr></table>	Dehymuls K	20 %	Aceite germen trigo	5 %	Span 80	2 %
Dehymuls K	20 %						
Aceite germen trigo	5 %						
Span 80	2 %						

FICHAS DE INFORMACIÓN TÉCNICA

Sulfato magnésico 0,7 %
Agua purificada c.s.p. 100 g

Bibliografía:

- *The Merck Index*, 13^a ed. (2001).
- *Formulación magistral de medicamentos*, COF de Vizkaia, 5^a ed. (2004).
- *Monografías Farmacéuticas*, C.O.F. de Alicante (1998).
- *Formulario básico de medicamentos magistrales*, M. ^a José Llopis Clavijo y Vicent Baixauli Comes (2007).
- *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed., 2009.

FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD

de acuerdo el Reglamento (CE) No. 1907/2006

Fecha de revisión 12.10.2016

Versión 1.2

SECCIÓN 1. Identificación de la sustancia o la mezcla y de la sociedad o la empresa

1.1 Identificador del producto

Artículo número	817061
Denominación	Tween® 80 (polisorbato) adecuado para uso como excipiente EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur,JP,NF
Número de registro REACH	No hay disponible un número de registro para esta sustancia, ya que la sustancia o su uso están exentos del registro; según el artículo 2 del Reglamento REACH (CE) núm. 1097/2006, el tonelaje anual no requiere registro o dicho registro está previsto para una fecha posterior.
No. CAS	9005-65-6

1.2 Usos pertinentes identificados de la sustancia o de la mezcla y usos desaconsejados

Usos identificados	Producción farmacéutica, Materia prima para cosméticos Para informaciones adicionales a usos refiérase al portal Merck Chemicals (www.merckgroup.com ; for USA/Canada www.emdgroup.com).
--------------------	---

1.3 Datos del proveedor de la ficha de datos de seguridad

Compañía	Merck KGaA * 64271 Darmstadt * Alemania * Tel: +49 6151 72-0
Departamento Responsable	manuel.caceres@merckgroup.com; Tel: 4254770 Ext. 5301
Representante regional	Merck S.A. Calle 10 No. 65-28 Bogotá D.C. Colombia Telf: 4254747 Fax: 4255407

1.4 Teléfono de emergencia

Línea Salvavidas CISTEMA-SURA
018000941414

FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD
de acuerdo el Reglamento (CE) No. 1907/2006

Artículo número	817061
Denominación	Tween® 80 (polisorbato) adecuado para uso como excipiente EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur,JP,NF

018000511414
4055911

SECCIÓN 2. Identificación de los peligros

2.1 Clasificación de la sustancia o de la mezcla

Esta sustancia no es clasificada como siendo peligrosa según la legislación de la Unión Europea.

2.2 Elementos de la etiqueta

Etiquetado (REGLAMENTO (CE) No 1272/2008)

No es una sustancia o mezcla peligrosa de acuerdo con el Reglamento (CE) No. 1272/2008.

2.3 Otros peligros

Ninguno conocido.

SECCIÓN 3. Composición/información sobre los componentes

3.1 Sustancia

Observaciones	Ningún ingrediente peligroso según la Reglamento (CE) No. 1907/2006.
---------------	---

3.2 Mezcla

No aplicable

SECCIÓN 4. Primeros auxilios

4.1 Descripción de los primeros auxilios

Tras inhalación: aire fresco.

En caso de contacto con la piel: Quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas.

Aclararse la piel con agua/ ducharse.

Tras contacto con los ojos: aclarar con abundante agua. Retirar las lentillas.

FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD
de acuerdo el Reglamento (CE) No. 1907/2006

Artículo número	817061
Denominación	Tween® 80 (polisorbato) adecuado para uso como excipiente EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur,JP,NF

Tras ingestión: hacer beber agua (máximo 2 vasos), en caso de malestar consultar al médico.

4.2 Principales síntomas y efectos, agudos y retardados

No nos consta una descripción de síntomas tóxicos.

4.3 Indicación de toda atención médica y de los tratamientos especiales que deban dispensarse inmediatamente

No hay información disponible.

SECCIÓN 5. Medidas de lucha contra incendios

5.1 Medios de extinción

Medios de extinción apropiados

Agua, Espuma, Dióxido de carbono (CO₂), Polvo seco

Medios de extinción no apropiados

No existen limitaciones de agentes extinguidores para esta sustancia/mezcla.

5.2 Peligros específicos derivados de la sustancia o la mezcla

Inflamable.

Los vapores son más pesados que el aire y pueden expandirse a lo largo del suelo.

En caso de fuerte calentamiento pueden producirse mezclas explosivas con el aire.

En caso de incendio posible formación de gases de combustión o vapores peligrosos.

5.3 Recomendaciones para el personal de lucha contra incendios

Equipo de protección especial para el personal de lucha contra incendios

En caso de fuego, protéjase con un equipo respiratorio autónomo.

Otros datos

Impedir la contaminación de las aguas superficiales o subterráneas por el agua que ha servido a la extinción de incendios.

SECCIÓN 6. Medidas en caso de vertido accidental

6.1 Precauciones personales, equipo de protección y procedimientos de emergencia

Indicaciones para el personal que no forma parte de los servicios de emergencia: No respirar los vapores, aerosoles. Evacúe el área de peligro, respete los procedimientos de emergencia, consulte con expertos.

Consejos para el personal de emergencia:

FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD
de acuerdo el Reglamento (CE) No. 1907/2006

Artículo número	817061
Denominación	Tween® 80 (polisorbato) adecuado para uso como excipiente EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur,JP,NF

Equipo protector véase sección 8.

6.2 Precauciones relativas al medio ambiente

No dejar que el producto entre en el sistema de alcantarillado.

6.3 Métodos y material de contención y de limpieza

Observe posibles restricciones de materiales (véanse indicaciones en las secciones 7 o 10).

Cubra las alcantarillas. Recoja, una y aspire los derrames. Recoger con materiales absorbentes, p. ej. con Chemizorb®. Proceder a la eliminación de los residuos. Aclarar.

6.4 Referencia a otras secciones

Para indicaciones sobre el tratamiento de residuos, véase sección 13.

SECCIÓN 7. Manipulación y almacenamiento

7.1 Precauciones para una manipulación segura

Consejos para una manipulación segura

Observar las indicaciones de la etiqueta.

Medidas de higiene

Sustituir la ropa contaminada. Lavar manos al término del trabajo.

7.2 Condiciones de almacenamiento seguro, incluidas posibles incompatibilidades

Condiciones de almacenamiento

Bien cerrado.

Temperatura de almacenaje recomendada indicada en la etiqueta del producto.

7.3 Usos específicos finales

Fuera de los usos indicados en la sección 1.2 no se previenen aplicaciones finales adicionales.

SECCIÓN 8. Controles de exposición/protección individual

8.1 Parámetros de control

No contiene sustancias con valores límites de exposición profesional.

8.2 Controles de la exposición

FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD
de acuerdo el Reglamento (CE) No. 1907/2006

Artículo número	817061
Denominación	Tween® 80 (polisorbato) adecuado para uso como excipiente EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur,JP,NF

Disposiciones de ingeniería

Medidas técnicas y observación de métodos adecuados de trabajo tienen prioridad ante el uso de equipos de protección personal.

Véase sección 7.1.

Medidas de protección individual

Los tipos de auxiliares para protección del cuerpo deben elegirse específicamente según el puesto de trabajo en función de la concentración y cantidad de la sustancia peligrosa. Debería aclararse con el suministrador la estabilidad de los medios protectores frente a los productos químicos.

Protección de los ojos / la cara

Gafas de seguridad

Protección de las manos

Sumerción:

Material del guante:	Caucho nitrílo
Espesor del guante:	0,40 mm
tiempo de penetración:	> 480 min

Salpicaduras:

Material del guante:	Caucho nitrílo
Espesor del guante:	0,11 mm
tiempo de penetración:	> 30 min

Los guantes de protección indicados deben cumplir con las especificaciones de la Directiva 89/686/EEC y con su norma resultante EN374, por ejemplo KCL 730 Camatril® -Velours (Sumerción), KCL 741 Dermatril® L (Salpicaduras).

Los tiempos de ruptura mencionados anteriormente han sido determinados con muestras de material de los tipos de guantes recomendados en mediciones de laboratorio de KCL según EN374.

Esta recomendación solo es válida para el producto mencionado en la ficha de datos de seguridad, suministrado por nosotros y para el fin indicado. Al disolver o mezclar en otras sustancias y cuando las condiciones difieran de las indicadas en EN374, debe dirigirse al suministrador de guantes con distintivo CE (por ejem. KCL GmbH, D-36124 Eichenzell, Internet: www.kcl.de)

Protección respiratoria

No se requiere; excepto en el caso de formación de aerosol.

FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD
de acuerdo el Reglamento (CE) No. 1907/2006

Artículo número	817061
Denominación	Tween® 80 (polisorbato) adecuado para uso como excipiente EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur,JP,NF

Controles de exposición medioambiental

No dejar que el producto entre en el sistema de alcantarillado.

SECCIÓN 9. Propiedades físicas y químicas

9.1 Información sobre propiedades físicas y químicas básicas

Forma	líquido
Color	amarillo
Olor	inodoro
Umbral olfativo	No aplicable
pH	5 - 7 a 50 g/l 20 °C
Punto de fusión	No hay información disponible.
Punto /intervalo de ebullición	> 100 °C a 1.013 hPa
Punto de inflamación	> 149 °C Método: c.c.
Tasa de evaporación	No hay información disponible.
Inflamabilidad (sólido, gas)	No hay información disponible.
Límite de explosión, inferior	No hay información disponible.
Límite de explosión, superior	No hay información disponible.
Presión de vapor	< 1,33 hPa

FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD
de acuerdo el Reglamento (CE) No. 1907/2006

Artículo número	817061
Denominación	Tween® 80 (polisorbato) adecuado para uso como excipiente EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur,JP,NF

Densidad relativa del vapor	No hay información disponible.
-----------------------------	--------------------------------

Densidad	1,07 g/cm ³ a 25 °C
----------	-----------------------------------

Densidad relativa	No hay información disponible.
-------------------	--------------------------------

Solubilidad en agua	a 20 °C soluble
---------------------	--------------------

Coeficiente de reparto n- octanol/agua	No hay información disponible.
---	--------------------------------

Temperatura de auto- inflamación	No hay información disponible.
-------------------------------------	--------------------------------

Temperatura de descomposición	No hay información disponible.
-------------------------------	--------------------------------

Viscosidad, dinámica	aprox.425 mPa.s a 25 °C
----------------------	----------------------------

Propiedades explosivas	No clasificado/a como explosivo/a.
------------------------	------------------------------------

Propiedades comburentes	ningún
-------------------------	--------

9.2 Otros datos

Viscosidad, cinemática	300 - 500 mm ² /s a 25 °C
------------------------	---

SECCIÓN 10. Estabilidad y reactividad

10.1 Reactividad

En caso de fuerte calentamiento pueden producirse mezclas explosivas con el aire.

Debe considerarse crítico un intervalo a partir de aprox. 15 Kelvin por debajo del punto de inflamación.

10.2 Estabilidad química

El producto es químicamente estable bajo condiciones normales (a temperatura ambiental).

FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD
de acuerdo el Reglamento (CE) No. 1907/2006

Artículo número	817061
Denominación	Tween® 80 (polisorbato) adecuado para uso como excipiente EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur,JP,NF

10.3 Posibilidad de reacciones peligrosas

Posibles reacciones violentas con:

Agentes oxidantes fuertes

10.4 Condiciones que deben evitarse

Calentamiento fuerte.

10.5 Materiales incompatibles

información no disponible

10.6 Productos de descomposición peligrosos

información no disponible

SECCIÓN 11. Información toxicológica

11.1 Información sobre los efectos toxicológicos

Toxicidad oral aguda

DL50 Rata: 42.200 mg/kg

(Ficha de datos de Seguridad externa)

Toxicidad aguda por inhalación

Esta información no está disponible.

Toxicidad cutánea aguda

Esta información no está disponible.

Irritación de la piel

Conejo

Resultado: Sin irritación

(Ficha de datos de Seguridad externa)

Irritación ocular

Conejo

Resultado: No irrita los ojos

(Ficha de datos de Seguridad externa)

Sensibilización

Esta información no está disponible.

FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD
de acuerdo el Reglamento (CE) No. 1907/2006

Artículo número	817061
Denominación	Tween® 80 (polisorbato) adecuado para uso como excipiente EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur,JP,NF

Mutagenicidad en células germinales

Genotoxicidad in vitro

Prueba de Ames

Salmonella typhimurium

Resultado: negativo

(National Toxicology Program)

Mutagenicidad (ensayo de células de mamífero): ensayo de aberración cromosómica.

Resultado: positivo

(National Toxicology Program)

Mutagenicidad (ensayo de células de mamífero):

Resultado: negativo

(National Toxicology Program)

Carcinogenicidad

No muestra efectos cancerígenos en experimentos con animales. (Ficha de datos de Seguridad externa)

Toxicidad para la reproducción

No hay reducción de la capacidad reproductora en experimentos con animales. (Ficha de datos de Seguridad externa)

Teratogenicidad

Esta información no está disponible.

Toxicidad específica en determinados órganos - exposición única

Esta información no está disponible.

Toxicidad específica en determinados órganos - exposiciones repetidas

Esta información no está disponible.

Peligro de aspiración

Esta información no está disponible.

11.2 Otros datos

No pueden excluirse características peligrosas, pero son poco probables si su manipulación es adecuada.

FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD
de acuerdo el Reglamento (CE) No. 1907/2006

Artículo número	817061
Denominación	Tween® 80 (polisorbato) adecuado para uso como excipiente EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur,JP,NF

Manipular con las precauciones de higiene industrial adecuadas, y respetar las prácticas de seguridad.

SECCIÓN 12. Información ecológica

12.1 Toxicidad

Toxicidad para los peces

CL50 *Oncorhynchus mykiss* (Trucha irisada): 471 mg/l; 96 h

(Ficha de datos de Seguridad externa)

Toxicidad para las bacterias

CE0 *Pseudomonas putida*: > 10.000 mg/l

(Ficha de datos de Seguridad externa)

12.2 Persistencia y degradabilidad

Biodegradabilidad

52 %

OECD TG 301C

No es fácilmente biodegradable.

Demanda química de oxígeno (DQO)

1.750 mg/g

(Ficha de datos de Seguridad externa)

Ratio BOD/COD

32 %

(Ficha de datos de Seguridad externa)

12.3 Potencial de bioacumulación

No hay información disponible.

12.4 Movilidad en el suelo

No hay información disponible.

12.5 Resultados de la valoración PBT y mPmB

Una valoración PBT y MPMB no se hizo, debido al hecho de que una evaluación de peligro químico no es necesaria o no existe.

12.6 Otros efectos adversos

La descarga en el ambiente debe ser evitada.

FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD
de acuerdo el Reglamento (CE) No. 1907/2006

Artículo número	817061
Denominación	Tween® 80 (polisorbato) adecuado para uso como excipiente EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur,JP,NF

SECCIÓN 13. Consideraciones relativas a la eliminación

Métodos para el tratamiento de residuos

Los residuos deben eliminarse de acuerdo con normativas locales y nacionales. Deje los productos químicos en sus recipientes originales. No los mezcle con otros residuos. Maneje los recipientes sucios como el propio producto.

Consulte en www.retrologistik.com sobre procesos relativos a la devolución de productos químicos o recipientes, o contáctenos si tiene más preguntas.

SECCIÓN 14. Información relativa al transporte

Transporte por carretera (ADR/RID)

14.1 - 14.6	Producto no peligroso según los criterios de la reglamentación del transporte.
-------------	--

Transporte fluvial (ADN)

No relevante

Transporte aéreo (IATA)

14.1 - 14.6	Producto no peligroso según los criterios de la reglamentación del transporte.
-------------	--

Transporte marítimo (IMDG)

14.1 - 14.6	Producto no peligroso según los criterios de la reglamentación del transporte.
-------------	--

14.7 Transporte a granel con arreglo al anexo II del Convenio Marpol 73/78 y del Código IBC

No relevante

SECCIÓN 15. Información reglamentaria

15.1 Reglamentación y legislación en materia de seguridad, salud y medio ambiente específicas para la sustancia o la mezcla

Legislación nacional

Clase de almacenamiento	10 - 13
-------------------------	---------

FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD
de acuerdo el Reglamento (CE) No. 1907/2006

Artículo número	817061
Denominación	Tween® 80 (polisorbato) adecuado para uso como excipiente EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur,JP,NF

15.2 Evaluación de la seguridad química

Para éste producto no se realizó una valoración de la seguridad química.

SECCIÓN 16. Otra información

Consejos relativos a la formación

Debe disponer a los trabajadores la información y la formación práctica suficientes.

Una explicación de las abreviaturas y los acrónimos utilizados en la ficha de datos de seguridad

Puede consultar las abreviaturas y acrónimos utilizados en www.wikipedia.org.

Los datos suministrados en ésta ficha de seguridad se basan a nuestro actual conocimiento. Describen tan sólo las medidas de seguridad en el manejo de éste producto y no representan una garantía sobre las propiedades descritas del mismo.