

## **COMPOSICIÓN QUE CONTIENE CANNABINOIDES CON BIODISPONIBILIDAD MEJORADA**

### SUMARIO DE LA DESCRIPCIÓN

5 Una composición alimenticia o nutricional o dietética o un suplemento alimenticio o nutricional o dietético adecuado para el suministro bucal de cannabinoides comprende una fuente de cannabinoides en combinación con un agente vasodilatador seleccionado de aceites esenciales o componentes de los mismos, sabores o componentes de los mismos y especias o componentes de las mismas. La fuente preferida de cannabinoides es el aceite estandarizado o el extracto de  
10 cáñamo (*Cannabis sativa* L.).

### INTRODUCCIÓN

La administración de una medicina, un fármaco o cualquier otra sustancia activa a menudo se realiza por vía oral. El tabaco y la nicotina, el cannabis y los cannabinoides como el THC, CBD,  
15 CBG, etc., se fuman y se inhalan los ingredientes activos del material vegetal básico y el humo contiene las sustancias activas deseadas. El cambio al uso de un cigarrillo electrónico, por otro lado, requiere el uso de extractos concentrados o purificados del material vegetal o soluciones de dichas sustancias activas.

En el campo de la solicitud médica de sustancias activas, se puede usar la administración oral, pero  
20 mediante formulaciones de liberación adecuadas más elaboradas, por ejemplo, para un depósito sublingual o por contacto con la mucosa bucal, como por ejemplo, películas adhesivas, gránulos, tabletas, geles, aerosoles orales, etc. Los documentos US 2005/257,463; US 2016/058.866 y muchos otros también describen tales formulaciones.

Sin embargo, la administración oral de sustancias medicinales u otras sustancias activas encuentra  
25 con frecuencia la barrera de la mucosa oral del sujeto que la necesita, lo que en consecuencia ralentiza la absorción de dicha sustancia, en otras palabras, el paso de la sustancia activa desde el medio externo, por ejemplo, la saliva o el fluido gastrointestinal al torrente sanguíneo.

Este fenómeno puede reducir sustancialmente la biodisponibilidad de dicha sustancia activa, en otras palabras, la fracción de sustancia activa que realmente es absorbida por los órganos y llega al  
30 torrente sanguíneo.

Esto se aplica en particular a las sustancias activas como los alcaloides del tabaco como la nicotina o, por ejemplo, los cannabinoides de cáñamo o cannabis (THC, CBD, CBG, etc.), ya sea que estos

materiales estén reservados para uso puramente recreativo o para uso médico. En tales casos y para obtener el efecto deseado, es importante que este último sea transportado rápidamente por el torrente sanguíneo, y en concentración óptima, a los receptores endocannabinoides relevantes dispersos en el cuerpo y especialmente al cerebro.

- 5 Ya se han propuesto varias soluciones para superar tales dificultades, prestando especial atención a la obtención de la formulación de liberación más adecuada y de mejor rendimiento, como una emulsión descrita en la patente de EE.UU. Núm. 2016/058,866.

Otra solución consiste en modificar la estructura molecular de la sustancia activa seleccionada, por ejemplo, hacerla más lipofílica o hidrofílica, o someterla a la nanoencapsulación o vectorización.

- 10 Sin embargo, esto constituye una modificación de la estructura molecular que a veces puede conducir a efectos secundarios metabólicos negativos o no controlados.

Todavía otra solución consiste en incorporar en la formulación de liberación mencionada anteriormente agentes de permeación o penetración, es decir, ingredientes que mejorarán la absorción a través del revestimiento mucoso o el epitelio (mejora de la permeabilidad). Estos

- 15 agentes, por lo general, interactúan con la membrana celular de la mucosa sin interferir con la estructura molecular de la sustancia activa en juego. El documento US2014/166,027 describe tales agentes de permeación, que son esencialmente productos químicos sintéticos tales como polietilenglicoles (PEG), éteres de dietilenglicol como TRANSCUTOL® o EDTA, sales biliares, tensioactivos sintéticos, etc. Sin embargo, la mayoría de los agentes de permeación descritos allí, están diseñados para la administración transdérmica y muchos de los mismos no son GRAS ni comestibles.

- 20 El documento US2014/166,027 también contempla el uso de "agentes térmicos", cuyo efecto esperado es aumentar el flujo sanguíneo que a su vez puede aumentar la absorción. El documento US 2014/166,027, sin embargo, no cita ninguna sustancia en particular y simplemente se refiere al uso de productos químicos que causan una reacción exotérmica in situ. La liberación de calor, desafortunadamente, se percibe negativamente por el sujeto en juego, es decir, como "no natural" si no es aterrador y esto ha llevado a los autores a evitar el uso de estos medios de administración oral.

- 25 La experiencia demuestra además que las soluciones proporcionadas en el documento US 2014/166,027 son apenas compatibles con la administración de un fármaco o sustancia activa recreativa como THC, CBD, CBG, etc., especialmente debido a la generación de sabores o sabores desagradables, o fuera de sabor y fuera de sabores.

El objeto de la invención es precisamente proporcionar una solución que permita superar o eliminar ventajosamente los inconvenientes y elementos negativos enumerados anteriormente.

## LA INVENCION

- 5 La composición de acuerdo con la invención consiste en una composición alimenticia o nutricional o dietética o un suplemento alimenticio o nutricional o dietético adecuado para el suministro bucal de cannabinoides que comprende una fuente de cannabinoides en combinación con un agente vasodilatador seleccionado de aceites esenciales o componentes de los mismos, sabores o componentes de los mismos y especias o componentes de las mismas.
- 10 Una fuente adecuada de cannabinoides de acuerdo con la invención es el aceite estandarizado o extracto de cáñamo (*Cannabis sativa* L.), preferentemente aceite estandarizado o extracto de cáñamo (*Cannabis sativa* L.) que comprende cantidades menores de sustancias psicotrópicas.
- La composición que cumple con mayor frecuencia dentro del marco de la invención es típicamente una unidad de dosificación estandarizada usada habitualmente en las industrias farmacéutica y/o de
- 15 confitería.

## DEFINICIONES

- El término "aceite esencial" define aceites o extractos vegetales como los usados en la industria alimenticia o de sabores y que se emplean para preparar salsas "calientes", condimentos "calientes"
- 20 o "comidas calientes". Estos incluyen, pero no se limitan a, aceite de pimienta, aceite de clavo, aceite de mostaza, etc. El sabor o la industria farmacéutica proporciona aceites esenciales o extractos de los mismos disponibles comercialmente que pueden usarse convenientemente dentro del marco de la invención.
- El término "componente de sabor" define ingredientes y mezclas de ingredientes de origen natural
- 25 o sintético usados convencionalmente en la industria, y en particular para preparar salsas, condimentos o comidas "calientes". Estos incluyen, pero no se limitan a sinigrina aislada de semillas de mostaza, capsaicina aislada de extracto de chile o piperina aislada de extracto de pimienta negra. La industria de los sabores proporciona polvos disponibles comercialmente (por ejemplo, polvos a base de dextrina seca esterilizada) o extractos líquidos que pueden usarse
- 30 convenientemente dentro del marco de la invención.
- El término "especia" define las especias que por lo general se emplean durante la vida cotidiana, ya sea para cocinar o confitería, como, por ejemplo, pimienta negra, ají, jengibre, ginseng, mostaza,

rábano picante, cúrcuma, cardamomo, comino y similares. Estos últimos se aplican con mayor frecuencia en su forma en polvo estandarizada o, siempre que sea posible, como solución en aceite comestible. Están disponibles comercialmente y pueden usarse convenientemente dentro del marco de la invención.

- 5 El término "goma de mascar" define composiciones masticables comestibles que no se desintegran durante la masticación en donde las sustancias activas o los componentes aromatizantes se dispersan dentro de la matriz a base de goma o se colocan en un núcleo líquido (depósito) rodeado por la base de la goma.

- 10 El término "película" define un sistema de liberación, como una lámina delgada de material comestible que se disuelve o se desintegra rápidamente, si no inmediatamente, en contacto con la saliva y que libera simultáneamente los cannabinoides, o cualquier sustancia activa adicional contenida en el mismo, en la cavidad bucal.

- 15 Este término abarca también películas sublinguales o mucoadhesivas como las que cumplen para la administración convencional de medicamentos como, por ejemplo, aquellas hechas de polímeros solubles en agua que incorporan la sustancia activa seleccionada y recubierta con un bioadhesivo hecho, por ejemplo, de HPC, hidroxipropilcelulosa.

El término "cápsulas" cubre cápsulas comestibles duras y blandas como las que se conocen en la técnica para la administración de agentes recreativos o terapéuticos convencionales o ingredientes alimenticios o nutricionales o micronutrientes.

- 20 El término "gránulos" define aquí partículas comestibles en su forma granulada, por ejemplo, como partículas esféricas o similares que consisten esencialmente en una matriz biodegradable soluble en agua que contiene las sustancias activas seleccionadas, los cannabinoides que se extraen del cáñamo o el cannabis que se dispersa en su interior.

- 25 El término "pasta" define un material pastoso comestible más o menos compacto o viscoso que puede masticarse durante un cierto período, es decir, necesario para el suministro bucal de la sustancia activa y eventualmente tragarse. Los ejemplos de la misma son pastas de frutas, gomas, gomas blandas, pasta de dientes y similares.

- 30 El término "tableta" define tabletas blandas o duras como las que se encuentran en la industria farmacéutica y en particular tabletas comprimidas, tabletas a base de azúcar fundida, tabletas extruidas y similares.

El término "dulces" define cualquier composición alimenticia que por lo general se proporciona a sujetos como adolescentes o adultos para uso recreativo o para permitirles una absorción fácil y

placentera de ingredientes activos como medicamentos, agentes refrescantes para la boca, desodorantes bucales y similares. Los dulces que se encuentran con mayor frecuencia dentro del marco de la invención son las gomas blandas o los gránulos o tabletas.

El término "con cantidades menores de" define aquí aceites o extractos de cannabis o cáñamo (Cannabis sativa L.) en donde el contenido de sustancias psicotrópicas, particularmente THC está significativamente por debajo de las disposiciones regulatorias de acuerdo con la recomendación de la EFSA y los organismos regulatorios de los EE.UU para ser igual o inferior a 1 microgramo por kg, por lo general inferior al 0.05 % (peso) del extracto relevante.

Algunos de dichos aceites o extractos están disponibles comercialmente mientras que otros pueden obtenerse cuando se somete a técnicas específicas de extracción y purificación la materia vegetal cruda adecuada, es decir, las yemas, las hojas, las flores, etc o sus aceites o sus extractos.

Los términos "aceite estandarizado" y "extracto estandarizado" se aplican a composiciones de materia que están disponibles comercialmente o se fabrican a pedido por compañías que se dedican a esto que dominan la extracción actual, por ejemplo, extracción con solvente o CO<sub>2</sub>, y técnicas de purificación y que pueden suministrar aceites o extractos con un contenido precisamente definido y caracterizado en sustancias activas, cannabinoides en el presente caso.

Los aceites o extractos estandarizados de cannabis o cáñamo (Cannabis sativa L.) definidos anteriormente son bastante convenientes para preparar composiciones de acuerdo con la invención diseñadas para uso terapéutico o nutricional o recreativo puro.

Los extractos de cáñamo (Cannabis sativa L.) que pueden usarse convenientemente dentro del marco de esta invención presentan generalmente un alto contenido en cannabinoides no psicotrópicos y en particular CBD, específicamente hasta aprox. 25 % o incluso, excepcionalmente tan alto como 60 a 80 %, mientras que el contenido de sustancias psicotrópicas, en particular THC, generalmente varía de 0.01 a 0.2 %. Excepcionalmente, las proporciones de THC se pueden mover a cualquier nivel legal o regulatorio autorizado, en dependencia de la solicitud seleccionada y el contexto local.

Un ejemplo de un extracto de cáñamo estandarizado preferente comprende 23.6 % de CBD, 0.25 % de una mezcla de CBDV, CBDA y CBG y menos de 0.05 % de THC.

## MODALIDADES

La fabricación de cualquiera de las modalidades anteriores de las composiciones alimenticias o dietéticas de la invención no requiere ninguna tecnología específica o compleja y puede aplicar convenientemente los procedimientos de confitería habituales.

5 Las proporciones de ingredientes activos, es decir, los cannabinoides presentes en los extractos de cáñamo, esencialmente CBD, y el agente vasodilatador en el alimento final o en la composición o suplemento dietético variarán en gran medida en dependencia de la concentración de CBD en dichos extractos de cáñamo para seleccionar, así como también de, por ejemplo, capsaicina en el ají o extracto de pimienta seleccionado como fuente de agente vasodilatador.

10 Las fuentes de tales agentes vasodilatadores varían ampliamente y pueden comprender aceites esenciales seleccionados de aceite de pimienta, aceite de clavo o aceite de mostaza; componentes de sabores seleccionados de sinigrina aislada de semillas de mostaza o de capsaicina aislada de extracto de chile o de piperina aislada de pimienta negra; especias seleccionadas de pimienta negra, ají, jengibre, ginseng, mostaza, rábano picante, cúrcuma, cardamomo o comino. Esta enumeración, sin embargo, no es limitante.

15 El experto en la técnica tendrá la opción completa de combinaciones o relaciones de "agente vasodilatador versus cannabinoides" cuando use productos disponibles comercialmente para lograr el efecto deseado, por ejemplo, una velocidad rápida o moderada de absorción bucal de cannabinoides o un fuerte o moderado efecto metabólico debido a la concentración de CBD en el torrente sanguíneo. Las relaciones convenientes dentro de la combinación de "agente vasodilatador  
20 a CBD" oscilarán de 1:5,000 a 1:500 (peso).

En una de las modalidades particulares de la invención, cuando se hace uso de un extracto de cáñamo que contiene aprox. 23 - 25 % de CBD (ver arriba) y de un extracto de pimienta que contiene aprox. 2 % de capsaicina se han logrado buenas presentaciones mediante el uso de relaciones en peso de "agente vasodilatador a CBD" de alrededor de 1:3,000 - 1:2,000.

25 Ejemplo(s)

Las siguientes son meras ilustraciones de la invención y no se considera que representen ninguna restricción de la misma.

Ejemplo 1

30 Las pastillas a base de goma se han preparado por medio de los siguientes ingredientes (cantidades proporcionadas en gramos):

|   |                    |       |
|---|--------------------|-------|
| - | Jarabe de sorbitol | 34.00 |
| - | Jarabe de maltol   | 7.40  |

|   |                                              |                      |
|---|----------------------------------------------|----------------------|
|   | - Goma arábica                               | 44.00                |
|   | - Extracto de cáñamo*                        | 2.10                 |
|   | - Ácido cítrico                              | 1.50                 |
|   | - Mezcla de vitaminas y minerales **         | 1.60                 |
| 5 | - Agente saborizante (sabor a lima)          | 0.25                 |
|   | - Edulcorantes (sucralosa y acesulfamo de K) | 0.11                 |
|   | - Extracto de pimienta***                    | 0.01                 |
|   | - Agente de glaseado (cera de abejas)        | 1.00                 |
|   | - Agua                                       | cant. a añadir a 100 |

10 \*un extracto de cáñamo estandarizado comprende 23.6 % de CBD, 0.25 % de una mezcla de CBDV, CBDA y CBG y menos de 0.05 % de THC

\*\*Vit. C; Niacina; Vit B; Vitamina B6; Vitamina B12 ; Zinc

\*\*\*extracto líquido de pimienta comercial estandarizado que contiene 2.2 % de capsaicina.

#### Ejemplo 2

15 Las tabletas a base de azúcar comprimidas se han preparado mediante el uso de los siguientes ingredientes (cantidades proporcionadas en gramos):

|    |                            |       |
|----|----------------------------|-------|
|    | - Monolaurato de sacarosa  | 16.00 |
|    | - Lactosa                  | 75.20 |
|    | - Ácido ascórbico          | 0.80  |
| 20 | - Extracto de cáñamo*      | 8.00  |
|    | - Sabor a lima en polvo    | 0.25  |
|    | - Extracto de pimienta *** | 0.01  |

para alcanzar 100 g de gránulos secos que luego se comprimieron directamente en tabletas adecuadas para la administración por vía oral como los siguientes ingredientes (cantidades

25 proporcionadas en gramos):

|  |                                  |       |
|--|----------------------------------|-------|
|  | - Gránulos resultantes de arriba | 75.00 |
|  | - Lactosa                        | 23.80 |
|  | - Estearato de magnesio          | 1.00  |
|  | - Dióxido de sílica (anhidro)    | 0.20  |

30 \*un extracto de cáñamo estandarizado comprende 23.6 % de CBD, 0.25 % de una mezcla de CBDV, CBDA y CBG y menos de 0.05 % de THC

\*\*\* extracto líquido de pimienta comercial estandarizado (contiene 2.2% de capsaicina).

### Ejemplo 3

Se ha preparado una formulación de película sublingual de disolución rápida siguiendo técnicas convencionales, haciendo uso de alcohol polivinílico (PVA) como material polimérico base, polivinilpirrolidona (PVP) como plastificante. Se añadió manitol como edulcorante en ciertos  
5 ejemplos junto con sabor a lima (véase el Ejemplo 1).

Las proporciones y las relaciones de extracto de cáñamo y extractos de pimienta usados para fabricar tales formulaciones de película fueron idénticas a las descritas en el Ejemplo 1.