

FORMULACIONES CANNABINOIDES SINTÉTICAS Y A BASE DE PLANTAS DE INICIO RÁPIDO Y ACCIÓN PROLONGADA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

[1]Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud 62/568,705 presentada el 5 de octubre de 2017, que se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad, como si estuviera plenamente establecida en el mismo.

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

[2]La presente descripción provee compuestos medicinales a base de plantas de acción prolongada y inicio rápido o suplementos nutricionales y formulaciones cannabinoides sintéticas. El inicio rápido es provisto por los aminoácidos grasos *N*-acilados y/o potenciadores de la penetración. La acción prolongada puede proveerse por uno o más sistemas de liberación sostenida.

ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN

[3]Históricamente, el mundo vegetal ha sido la fuente más importante de agentes medicinales para el tratamiento de enfermedades en humanos y animales, y para el uso como agentes preventivos para conservar un buen estado de salud. Sin embargo, durante al menos los últimos 150 años, la medicina occidental se ha visto dominada por agentes químicos sintéticos.

[4]Actualmente cada vez más se reconoce, sin embargo, que muchas plantas y extractos de plantas son agentes altamente eficaces para la prevención y tratamiento de enfermedades. Una sola planta puede poseer una gran cantidad de agentes farmacéuticamente activos, y extractos obtenidos de esta pueden ejercer sus actividades en una variedad de procesos fisiológicos, aumentando el rango del efecto terapéutico deseado.

[5]Por ejemplo, la publicación de EUA No. 2015/0050373 describe el uso de plantas del género *Calophyllum* para tratar trastornos metabólicos. *Calophyllum* es un género de planta con flor de alrededor de 180-200 especies de árboles tropicales perennes. El género *Calophyllum* incluye cuatro subcategorías: *Calophyllumbrasiliense*, *Calophyllumcaledonicum*, *Calophylluminophyllum* y *Calophyllumsoulattri*. *Calophylluminophyllum*, es un árbol perenne de tamaño mediano a grande con un promedio de 25-65 pies de altura. Se han reportado diferentes usos medicinales para esta planta en la literatura, por ejemplo, la decocción de la corteza de esta planta trata hemorragias internas. El aceite extraído de las semillas de *Calophylluminophyllum* se usa para

tratar la artritis reumatoide o trastornos articulares; picazón; eczema; granos en la cabeza; enfermedades oculares; e insuficiencia renal.

[6]La publicación de EUA No. 2014/0193345 describe el uso de las plantas *Uncariatomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricariae recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usneabarbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis* y *Krameria triandra* para tratar lesiones de la mucosa.

[7]La publicación de EUA No. 2010/0068297 describe el uso de las plantas *Punicagranatum*, *Viburnum plicatum*, *Camellia sinensis*, y *Acer* spp. como antimicrobianos.

[8]También se han identificado numerosos usos médicos para la planta de cannabis. Por ejemplo, delta-9-tetrahidrocannabinol (THC, también denominado Dronabinol), un extracto de la planta de cannabis se formuló en aceite de sésamo para administración oral. THC exhibe efectos complejos en el sistema nervioso central (CNS), que incluyen actividad simpatomimética central. Se ha demostrado que el THC tiene un marcado efecto estimulante del apetito y se ha usado en el tratamiento de anorexia relacionada con SIDA. THC demuestra efectos en el apetito, humor, cognición, memoria y percepción. Asimismo, el fármaco tiene propiedades anti-eméticas y se usa para controlar las náuseas y vómitos asociado con quimioterapia para el cáncer. Estos efectos parecen estar relacionados con la dosis.

[9]La eficacia del THC en el tratamiento del dolor se describió en Pharm. J. 259, 104, 1997 y en Pharm. Sci. 3, 546, 1997. Nabilona, un cannabinoide sintético también se reportó como un anti-emético y ansiolítico, y es también útil para tratar el dolor de varias etiologías como esclerosis múltiple (MS), neuropatía periférica y lesiones de la médula espinal (Lancet, 1995, 345, 579, Pharm. J. 259, 104, 1997; Baker & Pryce, Expert Opin Invest Drugs, abril 2003;12(4):561-7)). También se reportó que el THC era útil en el tratamiento del SIDA (J. Pain. Symptom Manage. 1995, 10, 89-97) cuando se administra por vía oral.

[10]Otro cannabinoide con beneficios para la salud bien documentados es el cannabidiol (CBD). Al contrario del THC, el CBD no ejerce efectos psicoactivos. Se reportó que el CBD tiene efectos antidepresivos (Zanelati T, et ál. Journal of Pharmacology. 2010. 159(1):122-8;), anti-ansiedad (Resstel BM, et ál. Br J Pharmacol. 2009. 156(1):181-188), antiinflamatorios (Vuolo F, et ál. Mediators of Inflammation. 2015. 538670), y neuroprotectores (Campos AC, et ál. Pharmacol Res. 2016. 112:119-127).

[11]Usos adicionales de la planta de cannabis incluye el tratamiento de la adicción (De Vries, et ál., Psychopharmacology (Berl), julio 2003;168(1-2):164-9); ADHD (O'Connell and Ché, Harm Reduction Journal. 2007; 4:16); alcoholismo (Basavarajappa&Hungund, Alcohol. 2005 Jan-

Feb;40(1):15-24); enfermedad de Alzheimer (Eubanks et ál., Mol Pharm. nov-dic 2006;3(6):773-7); esclerosis lateral amiotrófica (ALS) (Raman et ál., Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. mar 2004;5(1):33-9); ansiedad (The British Journal of Psychiatry Feb 2001, 178 (2) 107-115); asma (Tashkin et ál., American Review of Respiratory Disease, 1975; 112,377); enfermedades autoinmunes (Lyman et ál., J Neuroimmunol. jun 1989;23(1):73-81); infecciones bacterianas (Nissen et ál., Fitoterapia. jul 2010;81(5):413-9); pérdida ósea (Bab et ál., Ann Med. 2009;41(8):560-7); lesión/derrame cerebral (Shohami et ál., Br J Pharmacol. ago 2011;163(7):1402-10); cáncer (Guindon&Hohmann, Br J Pharmacol. ago 2011;163(7):1447-63); enfermedad cardíaca (Walsh et ál., Br J Pharmacol. jul 2010;160(5):1234-42); enfermedad de Huntington (Lastres-Becker et ál., J Neurochem. mar 2003;84(5):1097-109); inflamación (AAPS J. mar 2009; 11(1): 109–119); enfermedad de Parkinson (Sieradzan et ál., Neurology. 11 dic 2001;57(11):2108-11); y psoriasis(Trends Pharmacol Sci. ago 2009; 30(8): 411–420).

[12]Usos documentados adicionales para la planta de cannabis incluyen tratar hipotiroidismo adquirido, gastritis aguda, agorafobia, anquilosis, artritis, síndrome de Asperger, aterosclerosis, autismo, trastorno bipolar, trastornos hematológicos, caquexia, síndrome del túnel carpiano, parálisis cerebral, enfermedad del disco cervical, síndrome cervicobraquial, síndrome de fatiga crónica, dolor crónico, cefalea en racimos, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, fibrosis quística, depresión, dermatitis, diabetes, distonia, trastornos alimenticios, eczema, epilepsia, fiebre, fibromialgia, gripe, infección fúngica, trastornos gastrointestinales, glaucoma, glioma, enfermedad de Grave, hepatitis, herpes, hipertensión, impotencia, incontinencia, mortalidad infantil, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), insomnio, fibrosis, enfermedad de la vaca loca, menopausia, migrañas, mareo por movimiento, MRSA, distrofia muscular, síndrome uña-rótula, neuroinflamación, adicción a la nicotina, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), pancreatitis, trastorno de pánico, enfermedad periodontal, dolor de extremidad fantasma, alergia a la hiedra venenosa, síndrome premenstrual (PMS), miopatía miotónica proximal, trastorno de estrés post-traumático (PTSD), enfermedad de Raynaud, síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, escleroderma, choque séptico, herpes zoster), anemia de células falciformes, convulsiones, apnea del sueño, trastornos del sueño, estrés, tartamudeo, trastorno de la articulación temporomandibular (TMJ), cefaleas tensionales, tinnitus, síndrome de Tourette, recuerdos traumáticos, síndrome consuntivo, y abstinencia.

[13]A pesar de los numerosos beneficios asociados con los compuestos a base de plantas y suplementos nutricionales, al administrarse en forma oral, su inicio de acción es generalmente lento, lo que puede disminuir su utilidad en algunas instancias. Por ejemplo, luego de la

administración oral, THC tiene un inicio de acción de hasta 1,5 horas y un efecto pico a las 2-4 horas. La duración de la acción es de 4-6 horas. La THC es absorbida casi completamente (90-95%) luego de dosis orales únicas. Sin embargo, debido a un efecto combinado de metabolismo hepático de primer paso y escasa solubilidad acuosa (la solubilidad en agua del THC es 2,8mg/L), solo 4-20% de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica. Por ende, el consumo oral del cannabis se caracteriza por una baja biodisponibilidad de cannabinoides, y un lento inicio de acción. Por ende, como este ejemplo lo provee, se puede mejorar la administración oral de compuestos a base de plantas y suplementos nutricionales.

[14] Además de la mejora en el tiempo del inicio de acción, también puede ser beneficioso proveer acción prolongada de compuestos a base de plantas y suplementos nutricionales para extender el tiempo de efectos beneficiosos y reducir la necesidad de repetir la dosificación.

COMPENDIO DE LA DESCRIPCIÓN

[15] La presente descripción provee compuestos medicinales a base de plantas de acción prolongada y inicio rápido y suplementos nutricionales (denominados de manera colectiva, formulaciones a base de plantas) y formulaciones cannabinoides sintéticas para administración oral. Al proveer un inicio rápido y acción prolongada, los beneficios fisiológicos se observan antes y duran más aumentando la utilidad de estos compuestos.

[16] Las formulaciones a base de plantas de inicio rápido y acción prolongada y formulaciones de cannabinoides sintéticos divulgadas pueden generar varios beneficios de administración al proveer cantidades terapéuticamente eficaces en una variedad de condiciones. Ejemplos de beneficios de administración incluyen mayor absorción, mayor biodisponibilidad, inicio de acción más rápido, acción más prolongada, concentraciones de pico más alto, concentraciones de mayor rapidez al pico, menor reducción de acción, mayor eficacia terapéutica subjetiva, y mayor eficacia terapéutica objetiva.

[17] La naturaleza del inicio rápido de las formulaciones a base de plantas y formulaciones de cannabinoides sintéticos se crea al incluir uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados, agentes potenciadores de la absorción, y/o varios otros portadores beneficiosos, como tensioactivos, detergentes, azonas, pirrolidonas, glicoles y sales biliares en una porción de una formulación oral. En modalidades particulares, los aminoácidos grasos *N*-acilados pueden ser lineales, ramificados, cíclicos, bicíclicos, o aromáticos que incluyen, por ejemplo, 1-50 átomos de carbono en una formulación oral. Tal uso de aminoácidos grasos *N*-acilados podría proveer un beneficio de inicio rápido con una formulación a base de plantas y formulación cannabinoide sintética fue inesperada dados los aspectos particulares de los componentes a base de plantas descritos

adicionalmente en la presente. Por ejemplo, la capacidad de los aminoácidos grasos *N*-acilados de aumentar la absorción de los compuestos es proporcional a la solubilidad en agua de un compuesto. Varios compuestos a base de plantas y cannabinoides sintéticos no son solubles en agua y no se esperaría que se vieran afectados por la presencia de un aminoácido graso *N*-acilado.

[18]La naturaleza de la acción prolongada de las formulaciones a base de plantas y formulaciones de cannabinoides sintéticos puede crearse al incluir uno o más sistemas de liberación sostenida en una porción de una formulación oral. En modalidades particulares, el sistema de liberación sostenida puede incluir una matriz de control de la liberación, un recubrimiento entérico y/o capa barrera.

[19]En modalidades particulares, las formulaciones orales pueden incluir un componente líquido con un perfil de inicio rápido y partículas dentro del componente líquido con un perfil de acción prolongada. En modalidades particulares, las partículas pueden incluir una matriz de control de la liberación, un recubrimiento entérico y/o capa barrera. Estas partículas pueden de manera adicional y opcional incluir una cubierta de inicio rápido.

[20]En modalidades particulares, la formulación oral puede incluir un componente líquido con partículas sólidas de inicio rápido que rodean un líquido con un perfil de acción prolongada.

[21]En modalidades particulares, las formulaciones orales pueden incluir un comprimido con una cubierta de inicio rápido y un núcleo de acción prolongada. En modalidades particulares, el núcleo de acción prolongada puede incluir una matriz de control de la liberación, un recubrimiento entérico y/o capa barrera.

[22]En modalidades particulares, las formulaciones a base de plantas incluyen *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caledonicum*, *Calophyllum inophyllum*, *Calophyllum soulatii*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usneabarbata*, *Ligusticum porteri*-osha, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Nicotiana tabacum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Curcuma longa*, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis*, y *Acer* spp., o un extracto de estos. En modalidades particulares, las formulaciones a base de plantas incluyen la planta de cannabis, o un extracto de esta.

[23]Ejemplos de cannabinoides sintéticos se describen en la Descripción Detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[24]Las Figuras 1A y 1B muestran una correlación establecida entre la solubilidad en agua y la

capacidad de *N*-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprilato de sodio (SNAC) de mejorar la absorción de una molécula. La Figura 1A muestra la mejora múltiple de SNAC graficado para cromolina, vitamina B12, atorvastatina, y ibandronato, junto con la solubilidad acuosa de cada molécula. Los datos graficados muestran un ajuste sorprendente a una línea de tendencia logarítmica ($R^2=0,998$), que indica una relación logarítmica entre la solubilidad acuosa de cada uno y la medida en la que SNAC mejora la absorción. A medida que la solubilidad en agua de la molécula aumenta, la capacidad de SNAC de potenciar su absorción también aumenta. La Figura 1B grafica la solubilidad acuosa de la heparina, aciclovir, rhGH, PTH, MT-II, GLP-1, calcitonina, péptido yy, y THC de acuerdo con la línea de tendencia logarítmica derivada de la Figura 1A.

[25]La Figura 2 provee ejemplos de estructuras cannabinoides a base de plantas.

[26]La Figura 3 provee componentes activos de otras formulaciones herbales a base de plantas.

[27]La Figura 4 provee ejemplos de estructuras de cannabinoides que pueden derivar sintéticamente (THC, nabilona, CBD, 7-OH-CBD, CBDV, 7-OHCBDV, y fórmulas I-XXVI).

[28]La Figura 5 provee aminoácidos modificados de los compuestos I-XXXV.

[29]La Figura 6 provee aminoácidos de ácidos grasos de fórmula (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), y (r), donde R1 es un grupo alquilo que incluye 5 a 19 átomos de carbono, R2 es H (es decir hidrógeno) o CH₃ (es decir grupo metilo), y R3 es H; o una sal o la forma de ácido libre de esta.

[30]Las Figuras 7A y 7B proveen los resultados promedio del estudio que compara el inicio y duración de la acción de la formulación de cannabis administrado oralmente/*N*-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprilato (SNAC, “prueba”) y formulación de cannabis (sin SNAC, “control”).

[31]Las Figuras 8A-8F proveen los resultados para cada participante individual en el estudio que compara el inicio y duración de la acción de la formulación de cannabis administrado oralmente/*N*-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprilato (SNAC, “prueba”) y formulación de cannabis (sin SNAC, “control”).

[32]La Figura 9 muestra una comparación de intensidad, duración e inicio de acción de formulaciones de cannabis administradas oralmente con una dosis alta de SNAC (200mg, “dosis alta”), una dosis baja de SNAC (100mg, “dosis baja”) y sin SNAC (“control”).

[33]La Figura 10 muestra la intensidad, duración e inicio de acción del cannabis formulado con SNAC administrado oralmente (“PO”) en comparación con cannabis administrado por inhalación (“INH”).

[34]La Figura 11 muestra C_{max} y AUC de THC y CBD luego de una sola administración oral a ratas.

[35]La Figura 12 muestra $C_{\max}$ (ng/ml) y AUC(hr*ng/mL) de THC y CBD luego de una sola administración oral a ratas.

[36]La Figura 13 muestra la intensidad, duración e inicio de acción de la formulación de cannabis administrado oralmente/ácido *N*-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprílico (NAC, “prueba”) y formulación de cannabis (sin NAC, “control”).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[37]A pesar de los numerosos beneficios asociados con los compuestos a base de plantas y suplementos nutricionales y formulaciones de cannabinoides sintéticos, al administrarse en forma oral, su inicio de acción puede ser lento, lo que puede disminuir su utilidad en algunas instancias. Por ejemplo, luego de la administración oral, THC tiene un inicio de acción de hasta 1,5 horas y un efecto pico a las 2-4 horas. La duración de los efectos es de 4-6 horas. La THC es absorbida casi completamente (90-95%) luego de dosis orales únicas. Sin embargo, debido a un efecto combinado de metabolismo hepático de primer paso y escasa solubilidad acuosa (la solubilidad en agua del THC es 2,8mg/L) solo 4-20% de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica. Por ende, el consumo oral del cannabis se caracteriza por una baja biodisponibilidad de cannabinoides, y un lento inicio de acción. Por ende, como este ejemplo lo provee, se puede mejorar la administración oral de compuestos a base de plantas y suplementos nutricionales y formulaciones de cannabinoides sintéticos.

[38]Además de la mejora en el tiempo del inicio de acción, también puede ser beneficioso proveer acción prolongada de compuestos a base de plantas y suplementos nutricionales y formulaciones de cannabinoides sintéticos para extender el tiempo de efectos beneficiosos y reducir la necesidad de repetir la dosificación.

[39]La presente descripción provee compuestos medicinales a base de plantas de acción prolongada y inicio rápido y suplementos nutricionales (denominados de manera colectiva, formulaciones a base de plantas) y formulaciones cannabinoides sintéticas para administración oral. Al proveer un inicio rápido, los beneficios fisiológicos se observan antes aumentando la utilidad de estos compuestos. Al proveer una acción prolongada, los beneficios fisiológicos pueden mantenerse durante más tiempo, reduciendo la necesidad de repetir la dosificación.

[40]Las formulaciones a base de plantas de inicio rápido y acción prolongada y formulaciones de cannabinoides sintéticos divulgadas pueden generar varios beneficios de administración al proveer cantidades terapéuticamente eficaces en una variedad de condiciones. Ejemplos de beneficios de administración incluyen mayor absorción, mayor biodisponibilidad, inicio de acción más rápido, concentraciones de pico más alto, concentraciones de mayor rapidez al pico, acción

más prolongada, mayor eficacia terapéutica subjetiva, y mayor eficacia terapéutica objetiva.

[41]La naturaleza del inicio rápido de las formulaciones a base de plantas y formulaciones de cannabinoides sintéticos se crea al incluir uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados, agentes potenciadores de la absorción, y/o varios otros portadores beneficiosos, como tensioactivos, detergentes, azonas, pirrolidonas, glicoles y sales biliares en una formulación oral en una porción de una formulación oral. En modalidades particulares, los aminoácidos grasos *N*-acilados pueden ser lineales, ramificados, cíclicos, bicíclicos, o aromáticos que incluyen, por ejemplo, 1-50 átomos de carbono en una formulación oral. Tal uso de aminoácidos grasos *N*-acilados podría proveer un beneficio de inicio rápido con una formulación a base de plantas y formulación cannabinoide sintética fue inesperada dados los aspectos particulares de los componentes a base de plantas y cannabinoides sintéticos descritos adicionalmente en la presente. Por ejemplo, la capacidad de los aminoácidos grasos *N*-acilados de aumentar la absorción de los compuestos es proporcional a la solubilidad en agua de un compuesto. Varios compuestos a base de plantas y cannabinoides sintéticos no son solubles en agua y no se esperaba que se vieran afectados por la presencia de un aminoácido graso *N*-acilado.

[42]Las moléculas que se mostró tenían mejor absorción al coadministrarse con un aminoácido graso *N*-acilado (p. ej., SNAC) incluyen moléculas solubles en agua como cromolina, vitamina B12), atorvastatina, ibandronato, heparina, aciclovir, hormona del crecimiento humano recombinante (rhGH), hormona paratiroides 1-34 (PTH 1-34), α -melanotropina (MT-II), GLP-1, calcitonina, y péptido yy.

[43]La Figura 1A muestra una correlación establecida entre la solubilidad en agua y la capacidad de SNAC de mejorar la absorción de una molécula. Para la cromolina, vitamina B12, atorvastatina, y ibandronato, los resultados publicados incluyen el área bajo la curva (AUC), que se calcula a partir de un transcurso de tiempo de niveles en plasma. Para cuantificar el efecto de coadministración con SNAC, múltiples mejoras pueden calcularse al dividir el AUC para una molécula con SNAC entre el AUC para la molécula sin SNAC. La Figura 1A muestra la mejora múltiple de SNAC graficado para cromolina, vitamina B12, atorvastatina, y ibandronato, junto con la solubilidad acuosa de cada molécula. Los datos graficados muestran un ajuste sorprendente a una línea de tendencia logarítmica ($R^2=0,998$), que indica una relación logarítmica entre la solubilidad acuosa de cada uno y la medida en la que SNAC mejora su absorción.

[44]Heparina, aciclovir, rhGH, PTH, MT-II, GLP-1, calcitonina, y péptido yy son otras moléculas que se ha demostrado tienen mejor absorción de SNAC, como se demostró por C_{max} (máximo nivel en plasma de fármaco) y/o T_{max} (el tiempo que toma alcanzar el máximo nivel en plasma de fármaco). Como se muestra en la Figura 1B, cada una de estas moléculas tiene una

solubilidad acuosa de más de 0,15 mg/ml, y por ende, el modelo predice de manera precisa que SNAC puede mejorar su absorción. Este resultado demuestra que una mejora en la absorción a base de SNAC se correlaciona con la solubilidad acuosa de una molécula. La Figura 1B además grafica la solubilidad acuosa del THC (0,0028 mg/ml) a la línea de tendencia logarítmica y el efecto predicho de SNAC en lo mismo. Basado al menos en lo anterior, los resultados descritos en la presente fueron inesperados y no habrían sido esperados de manera razonable por los expertos en la técnica.

[45]La naturaleza de la acción prolongada de las formulaciones a base de plantas y formulaciones de cannabinoides sintéticos puede crearse al incluir uno o más sistemas de liberación sostenida en una porción de una formulación oral. En modalidades particulares, el sistema de liberación sostenida puede incluir una matriz de control de la liberación, un recubrimiento entérico y/o capa barrera.

[46]En modalidades particulares, las formulaciones orales pueden incluir un componente líquido con un perfil de inicio rápido y partículas dentro del componente líquido con un perfil de acción prolongada. En modalidades particulares, las partículas pueden incluir una matriz de control de la liberación, un recubrimiento entérico y/o capa barrera. Estas partículas pueden de manera adicional y opcional incluir una cubierta de inicio rápido.

[47]En modalidades particulares, las formulaciones orales pueden incluir un comprimido con una cubierta de inicio rápido y un núcleo de acción prolongada. En modalidades particulares, el núcleo de acción prolongada puede incluir una matriz de control de la liberación, un recubrimiento entérico y/o capa barrera.

[48]A continuación se describen en más detalle aspectos de la descripción.

[49]La presente descripción provee formulaciones orales de inicio rápido y acción prolongada que incluyen (i)(a) una formulación a base de plantas que incluye materia vegetal y/o (b) un cannabinoide sintético y (ii) (a) un portador de inicio rápido y (b) un componente de acción prolongada. Formulaciones a base de plantas se refieren a compuestos medicinales a base de plantas y suplementos nutricionales a base de plantas.

[50]Como se indica, las modalidades descritas en la presente incluyen un componente de inicio rápido y un componente de acción prolongada. Hay varios enfoques que pueden usarse para crear una formulación oral con un componente de inicio rápido y un componente de acción prolongada.

[51]En modalidades particulares, dos formulaciones orales individuales pueden prepararse por separado y empaquetarse para ingesta en un período de tiempo breve una de la otra. En modalidades particulares, el componente de inicio rápido se provee como una primera

formulación líquida y el componente de acción prolongada se provee como segunda formulación líquida. En modalidades particulares, el componente de inicio rápido se provee como formulación líquida y el componente de acción prolongada se provee como comprimido. En modalidades particulares, el componente de inicio rápido se provee como comprimido y el componente de acción prolongada se provee como líquido. En modalidades particulares, el componente de inicio rápido se provee como un primer comprimido y el componente de acción prolongada se provee como un segundo comprimido.

[52]En modalidades particulares, una formulación oral puede incluir el componente de inicio rápido y el componente de acción prolongada. Estas modalidades pueden incluir, por ejemplo, un comprimido con una cubierta de inicio rápido y un núcleo de acción prolongada que es un sólido o un líquido. Los comprimidos con una cubierta de inicio rápido y un núcleo de acción prolongada pueden tener uno o más recubrimientos (p. ej., segundas capas y/o recubrimientos entéricos) o capas (p. ej., capas barrera) que proveen diferentes perfiles de liberación. Modalidades particulares incluyen un comprimido con un núcleo de acción prolongada y un recubrimiento de inicio rápido externo comprimido. Modalidades particulares incluyen un comprimido de doble capa o un comprimido multi-capa.

[53]En modalidades particulares, una formulación oral que incluye el componente de inicio rápido y el componente de acción prolongada puede incluir un líquido que provee el componente de inicio rápido y partículas dentro del líquido que proveen el componente de acción prolongada. En estas modalidades, las partículas pueden diseñarse para proveer un perfil de liberación de acción prolongada deseado.

[54]En modalidades particulares, una formulación oral que incluye el componente de inicio rápido y el componente de acción prolongada puede incluir un sólido que provee el componente de inicio rápido y un líquido contenido dentro del sólido que proveen el componente de acción prolongada. En estas modalidades, el líquido puede diseñarse para proveer un perfil de liberación de acción prolongada deseado.

[55]Los compuestos medicinales a base de plantas y formulaciones de cannabinoides sintéticos pueden proveer cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una afección, como la descrita en los Antecedentes de la Descripción. Los suplementos nutricionales a base de plantas y formulaciones de cannabinoides sintéticos pueden reivindicar un beneficio relacionado con una deficiencia de nutrientes clásica; describen cómo se pretende que el suplemento afecte la estructura o función del cuerpo humano; caracterizan un mecanismo documentado por el que el suplemento actúa para mantener tal estructura o función; y/o describen el bienestar general asociado con el consumo del producto. En modalidades particulares, un suplemento nutricional

y/o formulación de cannabinoides sintéticos puede no reivindicar diagnosticar, mitigar, tratar, curar o prevenir una enfermedad específica o clase de enfermedad.

[56] Las formulaciones a base de plantas incluyen materia vegetal. La materia vegetal es materia producida por una planta e incluye cualquier planta entera o parte de la planta (p. ej., corteza, madera, hojas, tallos, raíces, flores, frutas, semillas, o partes de estos) y/o extrusiones o extractos de estos. En modalidades particulares, las formulaciones a base de plantas incluyen productos botánicos. Los productos botánicos pueden incluir materiales de plantas, algas, hongos microscópicos y/o combinaciones de estos. En modalidades particulares, las formulaciones a base de plantas incluyen una mezcla de varios tipos de materia vegetal. Las formulaciones a base de plantas pueden también incluir materiales derivados de materia vegetal que incluye resinas, aceites (p. ej., aceites esenciales), especias, flores secas, quife, tinturas, infusiones, etc. En modalidades particulares, la materia vegetal tiene poca o nada de solubilidad en agua. En modalidades particulares, las formulaciones a base de plantas no incluyen fármacos sintéticos, semi-sintéticos o modificados químicamente.

[57] En modalidades particulares, las formulaciones a base de plantas incluyen materia vegetal derivada de *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caledonicum*, *Calophyllum inophyllum*, *Calophyllum soulattri*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usneabarbata*, *Ligusticum porteri*, *osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis*, *Krameria triandra*, *Punicagranatum*, *Viburnum plicatum*, *Nicotiana tabacum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis* spp., *Camellia sinensis*, *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Rauwolfia vomitoria*, *Rauwolfia serpentina*, *Vincas* spp., *Citrus* spp., *Rheum rhabarbarum*, *Fagopyrum tataricum*, *Syzygium aromaticum*, *Lavandula* spp., *Mentha* spp., *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* y/o *Acer* spp. o un extracto de estos.

[58] En modalidades particulares, las formulaciones a base de plantas incluyen materia vegetal derivada de la planta de cannabis. La planta de cannabis se refiere a una planta con flor que incluye la especie (o sub-especie) *Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis*, y *Cannabis indica*.

[59] Extractos particulares de la planta de cannabis incluyen cannabinoides. Los cannabinoides son un grupo de moléculas cíclicas de las plantas de cannabis que activan los receptores cannabinoides (es decir, CB1 y CB2) en células. Existen al menos 85 cannabinoides diferentes que pueden aislarse del cannabis. Muchos cannabinoides producidos por plantas de cannabis, como Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), tienen muy poca o nada de solubilidad en agua. Los cannabinoides más notables son el THC y CBD. Ejemplos adicionales

incluyen cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabinol (CBN), cannabinodiol (CBDL), cannabiciolol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabicromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), cannabigerol monometil éter (CBGM), ácido cannabinerólico, ácido cannabidiólico (CBDA), variante de Cannabinol propilo (CBNV), cannabitriol (CBO), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), y ácido tetrahidrocannabivarínico (THCVA). Véase, por ejemplo, la Figura 2. Los extractos de la planta de cannabis incluyen de manera similar compuestos flavonoides, terpenos, terpenoide, y versiones sintéticas, semisintéticas o altamente purificadas de cualquiera de tales constituyentes.

[60]En modalidades particulares las formulaciones orales incluyen curcumina. La curcumina es un compuesto fenólico con escasa solubilidad en agua (<0,1 mg/ml) que es responsable del color amarillo del turmérico, una especia derivada de *Curcuma longa*. Se ha demostrado que la curcumina tiene efectos antiinflamatorios y anticancerosos, y puede ser útil para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal crónica, hepatitis crónica, asma bronquial crónico y psoriasis. Para la estructura química de la curcumina, véase, por ejemplo, la Figura 3.

[61]En modalidades particulares las formulaciones orales incluyen hipericina. La hipericina es una naftodiantrona que es insoluble en agua, y es un componente activo principal de *Hypericum perforatum*, o hierba de San Juan. La hipericina se usa como antidepresivo, y puede también usarse para la terapia del fotodinámica para el cáncer debido a que se acumula preferentemente en tejidos cancerosos y provoca fotosensibilidad. Para la estructura química de la hipericina, véase, por ejemplo, la Figura 3.

[62]En modalidades particulares las formulaciones orales incluyen resveratrol. El resveratrol es un componente activo principal de *Polygonum cuspidatum* and que puede también encontrarse en las pieles de varias otras plantas. Por ejemplo, el resveratrol también se encuentra en la piel de la uva (es decir, plantas del género *Vitis*, también denominado *Vitis* spp.), arándanos, frambuesas y moras. El resveratrol tiene poca solubilidad en agua (0,03 mg/ml), y es un potente antioxidante. Para la estructura química del resveratrol, véase, por ejemplo, la Figura 3.

[63]En modalidades particulares las formulaciones orales incluyen nicotina. La nicotina es un componente activo principal del tabaco, un producto preparado a partir de hojas de plantas de *Nicotiana*, como *Nicotiana tabacum*. Las formulaciones orales que incluyen nicotina pueden ser útiles, por ejemplo, como terapia de remplazo de la nicotina para promover dejar de fumar. Para la estructura química de la nicotina, véase, por ejemplo, la Figura 3.

[64]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen catequina. La catequina es un polifenol con baja solubilidad en agua, e incluye cuatro isómeros: (-)-epicatequina, (+)-epicatequina, (-)-catequina, y (+)-catequina. La catequina se encuentra en varias plantas, y

fuentes alimenticias de catequina incluyen el té (*Camellia sinsensis*), cocoa (*Theobroma cacao*), açai, manzana y pera. La catequina es un potente antioxidante y tiene efectos antiinflamatorios. Para la estructura química de la catequina, véase, por ejemplo, la Figura 3.

[65]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen capsaicina. La capsaicina es un alcaloide con baja solubilidad en agua que puede usarse como analgésico, y para tratar la neuralgia. La capsaicina está presente en las frutas de plantas del género *Capsicum*, como *Capsicum annuum*, *Capsicum chinense*, *Capsicum baccatum*, y *Capsicum pubescens*. Para la estructura química de la capsaicina, véase, por ejemplo, la Figura 3.

[66]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen reserpina. La reserpina es un indol alcaloide con baja solubilidad en agua, y se encuentra en las raíces secas de plantas del género *Rauwolfia*, como *Rauwolfia vomitoria* y *Rauwolfia serpentina*. Los extractos que contienen reserpina se han usado en India durante siglos, para tratar la locura, fiebres y mordeduras de serpiente. La reserpina también se usa para tratar la hipertensión. Para la estructura química de la reserpina, véase, por ejemplo, la Figura 3.

[67]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen vinblastina. La vinblastina es un alcaloide con baja solubilidad en agua, y se produce por plantas del género *Vinca*, como *Vincarosea*. La vinblastina puede bloquear la división celular al interrumpir la formación de microtúbulos y se usa como agente de quimioterapia para tratar una variedad de cánceres. Para la estructura química de la vinblastina, véase, por ejemplo, la Figura 3.

[68]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen hesperidina. La hesperidina es un glicósido con baja solubilidad en agua. La hesperidina se encuentra en la fruta de árboles cítricos, como *Citrus aurantium*, *Citrus sinensis*, *Citrus limon*, y *Citrus aurantifolia*. La hesperidina es un antioxidante, es antiinflamatorio, puede ayudar a prevenir el cáncer, y se usa para tratar afecciones de los vasos sanguíneos, como hemorroides, venas varicosas y mala circulación. Para la estructura química de la hesperidina, véase, por ejemplo, la Figura 3.

[69]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen naringina. La naringina es un glicósido con baja solubilidad en agua que está presente en las frutas de plantas *Citrus*, como *Citrus sinensis*, *Citrus aurantium*, *Citrus reticulata*, *Citrus clementina*, y *Citrus bergamia*. La naringina es un antioxidante, es antiinflamatorio, y puede mejorar la regulación de la glucosa. Para la estructura química de la naringina, véase, por ejemplo, la Figura 3.

[70]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen rutina. La rutina es un glicósido con baja solubilidad en agua, y se encuentra en trigo sarraceno (*Fagopyrum tataricum*), especie *Rheum* (como *Rheum rhubarbarum*, o ruibarbo), y espárrago. La rutina es un potente antioxidante. Para la estructura química de la rutina, véase, por ejemplo, la Figura 3.

[71]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen quercitrina. La quercitrina es un glicósido con baja solubilidad en agua, y se forma por el flavonoide quercetina y el azúcar desoxi ramnosa. La quercitrina tiene potentes propiedades antioxidantes y se encuentra en una amplia variedad de plantas, como trigo sarraceno (*Fagopyrum tataricum*) y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Para la estructura química de la quercitrina, véase, por ejemplo, la Figura 3.

[72]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen eugenol. El eugenol es un terpeno con baja solubilidad en agua y tiene efectos antiinflamatorios. El eugenol se encuentra en aceite de clavo (*Syzygium aromaticum*), canela, nuez moscada, cannabis, y hoja de laurel. Para la estructura química del eugenol, véase, por ejemplo, la Figura 3.

[73]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen limoneno. El limoneno es un terpeno con baja solubilidad en agua, que forma dos isómeros. El D-isómero de limoneno tiene un potente aroma a naranja y puede encontrarse en elevadas cantidades en frutas cítricas, mientras que el L-isómero tiene un aroma a pino y es común en aceites extraídos de la menta (género *Mentha*). El limoneno se usa para la pérdida de peso, prevención del cáncer, para tratar bronquitis y para ayudar a controlar los niveles de colesterol. Para la estructura química del limoneno, véase, por ejemplo, la Figura 3.

[74]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen linalool. El linalool es un terpeno con baja solubilidad en agua, que forma dos enantiómeros conocidos como licareol y coriandrol. El linalool se produce en grandes cantidades por lavanda (género *Lavandula*), y se produce por varias otras plantas como abedules, menta, frutas cítricas y canela. El linalool tiene propiedades sedantes, antiinflamatorias y ansiolíticas. Para la estructura química del linalool, véase, por ejemplo, la Figura 3.

[75]Los componentes de formulaciones a base de plantas pueden producirse por, p. ej., pulverización, decocción, expresión y extracción de un producto vegetal de partida. El término “extracto” puede incluir todos los diversos tipos de preparaciones que contienen algunos o todos los ingredientes activos encontrados en las plantas relevantes. Los extractos pueden producirse por técnicas de extracción en frío usando una variedad de diferentes solventes de extracción incluyendo agua, solventes grasos (como aceite de oliva), y solventes alcohólicos (p. Ej. 70% etanol). Las técnicas de extracción en frío se aplican típicamente a partes más blandas de la planta como las hojas y flores, o en casos donde los componentes activos deseados de la planta son termolábiles. De manera alternativa, los solventes mencionados anteriormente pueden usarse para producir extractos de las plantas deseadas por una técnica de extracción en caliente, donde tales solventes se calientan hasta una alta temperatura, donde el valor preciso de tal

temperatura depende de las propiedades del solvente elegido, y se mantienen a tal temperatura durante el proceso de extracción. Las técnicas de extracción en caliente se aplican más comúnmente a las partes más duras, resistentes de la planta, como corteza, ramas leñosas y raíces más largas. En algunos casos, las extracciones secuenciales pueden realizarse en más de un solvente, y a diferentes temperaturas. El extracto de la planta puede usarse en forma concentrada. De manera alternativa, el extracto puede diluirse según sea adecuado para su uso pretendido.

[76]WO2004/026857 provee un método para preparar un extracto de cannabis purificado, donde los cannabinoides se purifican hasta al menos 99% % en peso THC (Δ^9 -tetrahidrocannabinol). En este método un extracto etanólico bruto de material de planta de Cannabis se pasa por una columna de carbón activado y se evapora por evaporación giratoria. El extracto enriquecido de THC resultante se pasa posteriormente por una columna con Sephadex LH20 y eluida con cloroformo/diclorometano. El solvente usado se retira por evaporación giratoria. Para aumentar adicionalmente la pureza del extracto enriquecido de THC, el extracto se disuelve en metanol y posteriormente en pentano y se somete a evaporación giratoria dos veces.

[77]US2015/0126754 describe a) proveer un extracto de solvente bruto de material de planta de Cannabis; b) someter el extracto bruto a evaporación de película fina para obtener un extracto refinado; c) fraccionar cromatográficamente el extracto refinado para producir una o más fracciones de alta pureza que tienen un contenido de THC mayor que un valor preestablecido y una o más fracciones de baja pureza que tienen un contenido de THC menor que el valor preestablecido, donde el valor preestablecido se encuentra en el intervalo de 95-99% en peso de materia seca; d) someter las una o más fracciones de alta pureza a otra evaporación de película fina; y e) recoger una cepa THC que contiene al menos 97% THC en peso de materia seca; y donde en el paso b) y/o en el paso d) la evaporación de película fina se lleva a cabo usando evaporación de película eliminada. Este método ofrece la ventaja de que produce un extracto de THC de alta pureza en buen rendimiento y sin usar solventes que representan un riesgo para la salud. El método ofrece además la ventaja de que es altamente reproducible ya que produce cepa de THC con un perfil cannabinoide específico. Más particularmente, el método produce una cepa THC que contiene al menos 97,0-99,5% THC y 0,4-2,0% de otros cannabinoides, que incluye al menos 0,3% Cannabinol y Cannabidiol (todos los porcentajes en peso de materia seca).

[78]Procedimientos adicionales para producir extractos de plantas (que incluye extracción en caliente, extracción en frío y otras técnicas) se describen en publicaciones que incluyen "Medicinal plants: a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel (en hebreo), autor: N.

Krispil, HarGilo, Israel, 1986" y "Making plant medicine, autor: R. Cech, pub. Por Horizon Herbs, 2000".

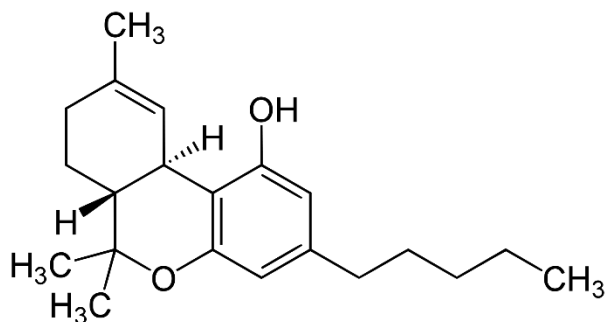
[79]En modalidades particulares, los componentes vegetales o formulaciones a base de plantas (p. Ej., extractos de plantas) pueden esterilizarse, por ejemplo por autoclave, y luego se dejaron enfriar y se almacenaron a una temperatura adecuada (p. ej., -20°C). En modalidades particulares, puede llevarse a cabo una purificación adicional a un corte de peso molecular (p. ej., menor de 10.000 Da), por ejemplo, por ultrafiltración de membrana antes del almacenamiento.

[80]Los cannabinoides sintéticos incluyen cannabinoides que se producen químicamente. Los cannabinoides sintéticos también incluyen cannabinoides que se encuentran en la naturaleza, pero se producen químicamente. Los cannabinoides sintéticos también incluyen derivados producidos químicamente y análogos de cannabinoides.

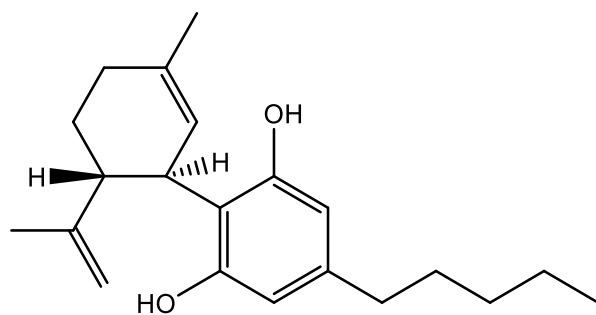
[81]El término “derivado” en química se refiere a un compuesto que se obtiene de un compuesto similar o un compuesto precursor por reacción química.

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

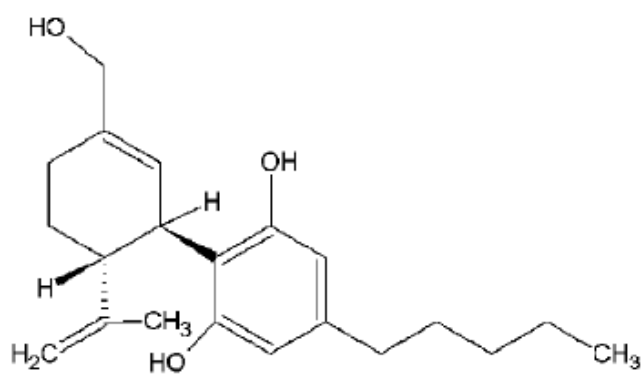
[83]Como se indica, ejemplos de cannabinoides derivados de plantas incluyen CBG, CBC, CBD, CBN, THC, iso-THC, CBE, CBL, CBDV, THCV, y CBT. En modalidades particulares, cannabinoides sintéticos incluyen cannabinoides naturales que se sintetizan químicamente y también sus análogos y derivados. Derivados de cannabinoides naturales pueden incluir metabolitos de cannabinoides que se describen en WO 2015/198078. Por ejemplo, el metabolito de CBD incluye 7-OH-CBD y el metabolito de CBDV incluye 7-OH-CBDV.



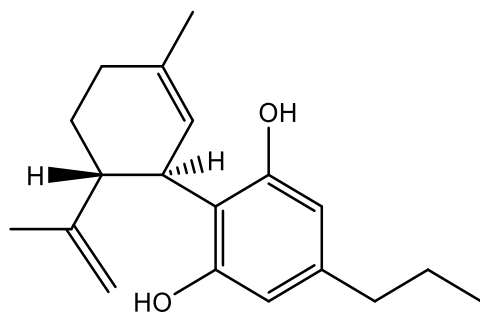
THC



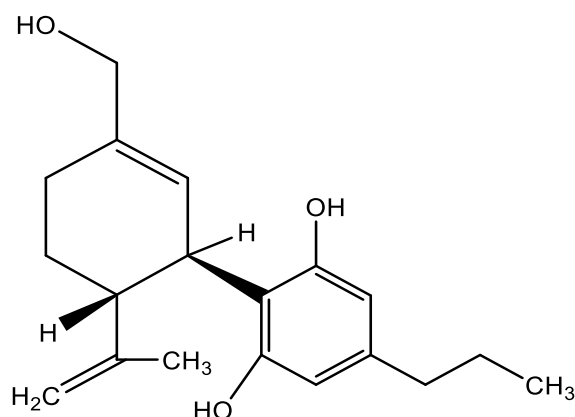
CBD



7-OH-CBD



CBDV

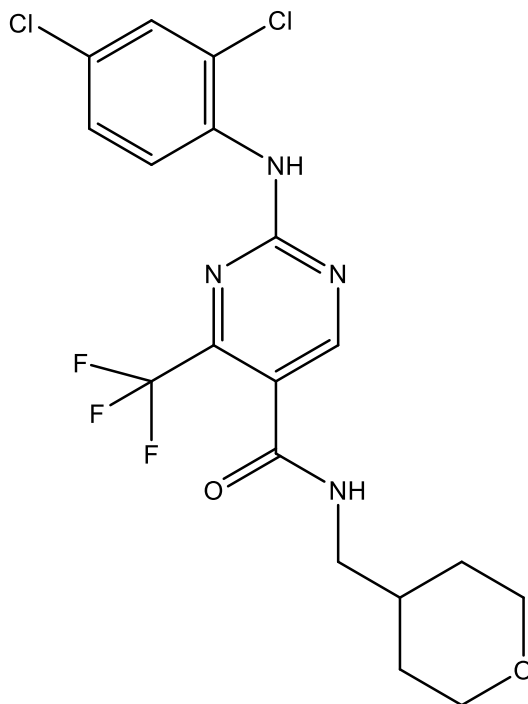


7-OH-CBDV

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

[85] En modalidades particulares, 3-carbamoil-2-piridona y sus derivados y/o análogos incluyen metil 3-metil-2-[[2-oxo-1-(2-oxo-etil)-1,2,5,6,7,8,9,10-octahidro-cicloocta[b]piridina-3-carbonil]-amino]-butirato; dimetil 2-[(1-ciclohexilmetil-5,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonil)-amino]-succinato; y metil 2-[[1-(3-metoxycarboniamino-propil)-2-oxo-1,2,5,6,7,8,9,10-octahidro-cicloocta[b]piridina-3-carbonil]-amino]-2-metil-propionato.

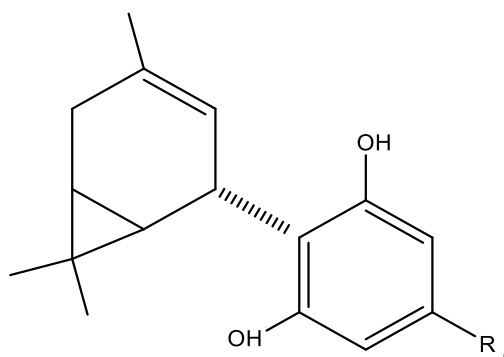
[86] En modalidades particulares, derivados y/o análogos de pirimidina incluyen un compuesto que tiene la Fórmula (I) (2-((2,4-diclorofenil)amino)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida),



Fórmula (I)

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

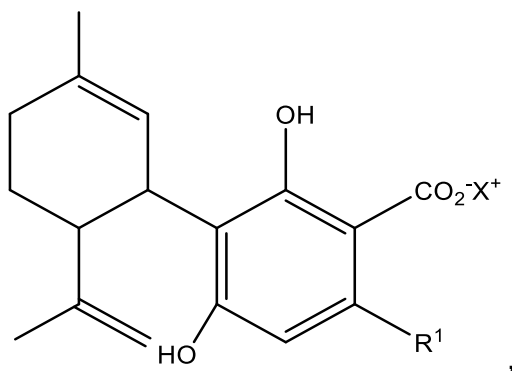
[87]En modalidades particulares, carenadiol y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos que tienen la Fórmula (II),



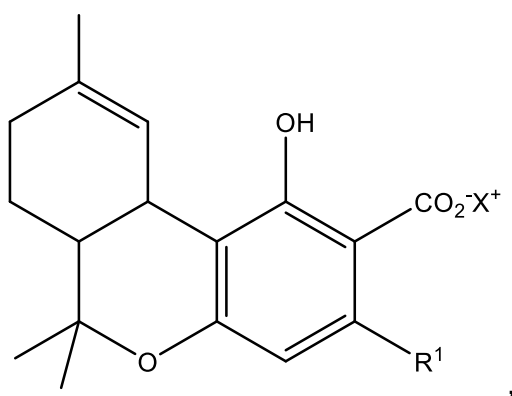
Fórmula (II)

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

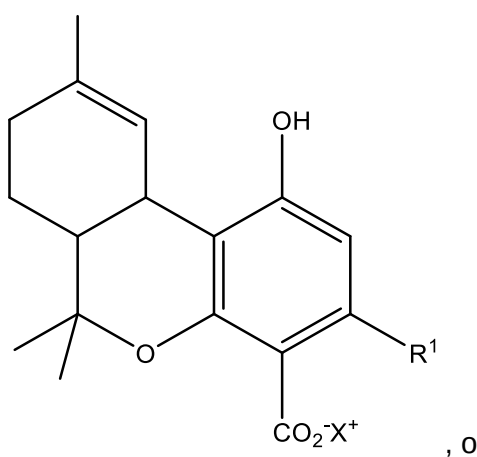
[88]En modalidades particulares, ácidos carboxílicos cannabinoides y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos que tienen la Fórmula (III), (IV), (V), o (VI),



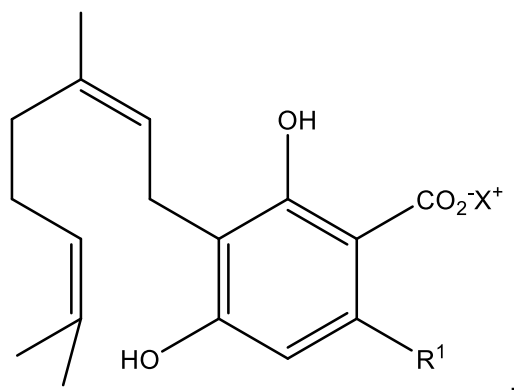
Fórmula (III)



Fórmula (IV)



Fórmula (V)



Fórmula (VI)

donde:

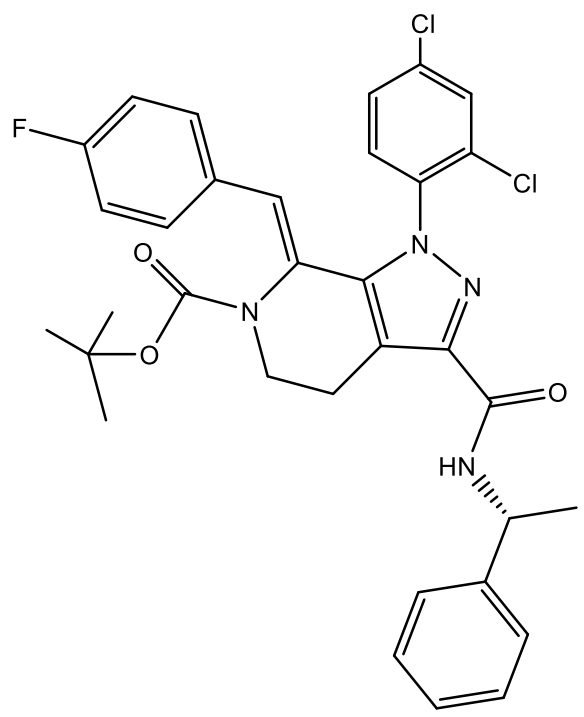
R¹ es un residuo de hidrocarburo de cadena recta, ramificado o cíclico con un átomo de C a 12 átomos de C; y

X⁺ es NH₄⁺, iones metálicos mono-, di- o trivalentes; o iones de amonio orgánico primario, secundario, terciario o cuaternario con hasta 48 átomos de C, que pueden soportar aun más grupos funcionales.

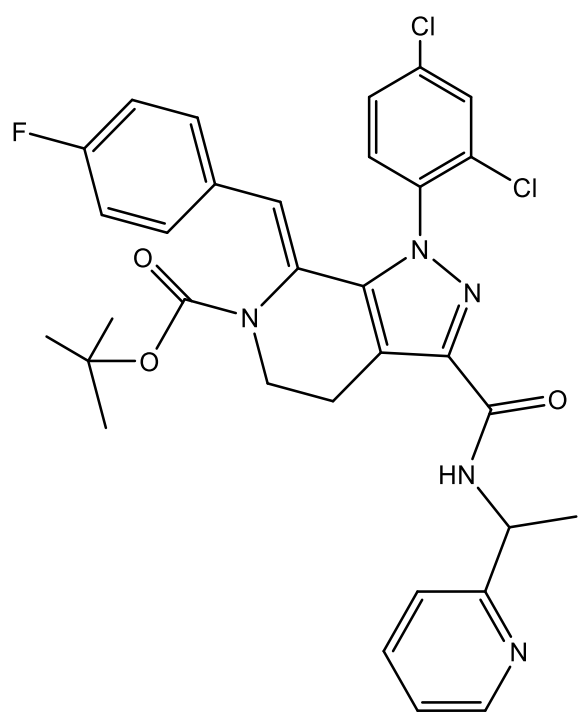
[89] Ejemplos de iones de amonio multivalentes incluyen *N,N*-diciclo-hexilamina-H⁺ y *N,N*-d ciclohexil-*N*-etilamina-H⁺. X⁺ puede también ser el catión de hidrógeno de una sustancia farmacéuticamente activa con al menos un átomo de nitrógeno básico, como por ejemplo morfina, metadona (o un enantiómero de estos) o hidromorfona.

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

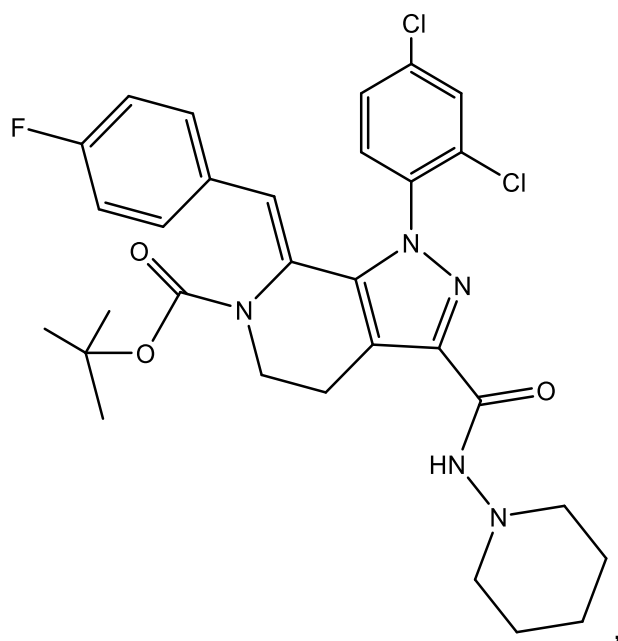
[91] En modalidades particulares, tetrahydro-pirazolo[3,4-C] piridina y sus análogos y/o derivados incluyen compuestos que tienen la Fórmula (VII), (VIII), (IX), (X), o (XI),



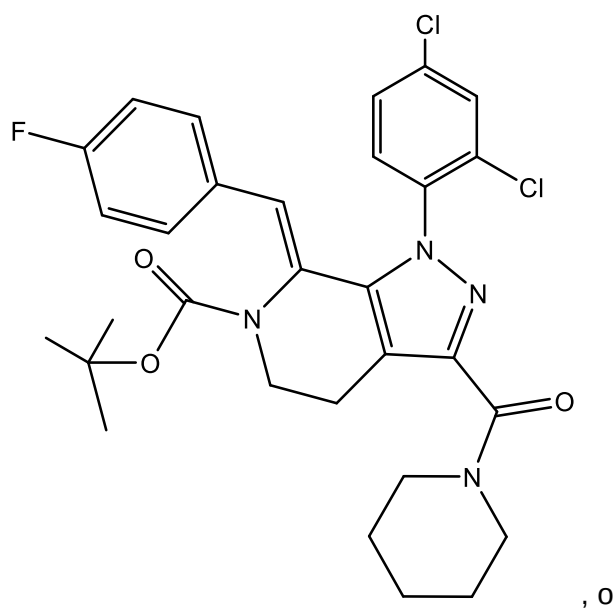
Fórmula (VII)



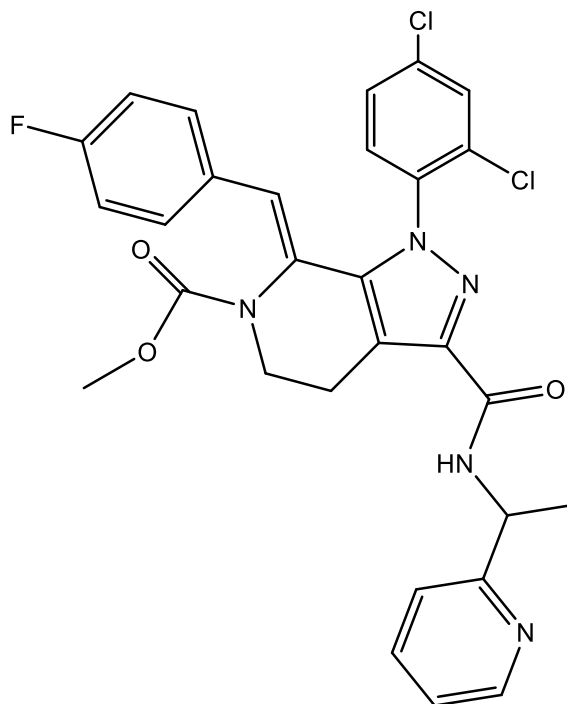
Fórmula (VIII)



Fórmula (IX)

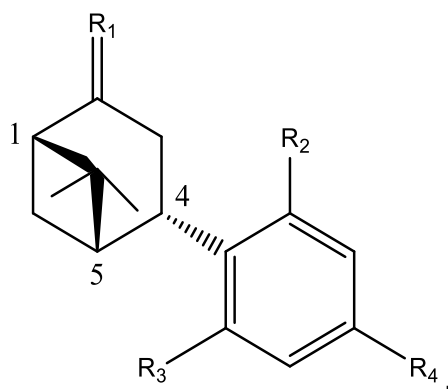


Fórmula (X)



Fórmula (XI)

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



Fórmula (XII)

que tienen una estereoquímica específica donde C-4 es S, los protones en C-1 y C-5 son cis en relación recíproca y los protones en C-4 y C-5 son trans; y donde:

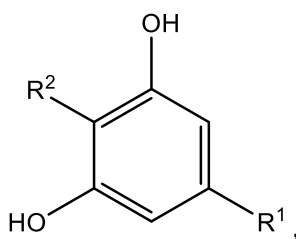
R_1 es (a) O o S; (b) $C(R')_2$ donde R' en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, $-OR''$, $-N(R'')_2$, un alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6-OR'' o alquilo- $C_1-C_6-N(R'')_2$ saturado o insaturado, lineal o ramificado donde en cada aparición R'' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $C(O)R'''$, $C(O)N(R''')_2$,

$C(S)R'''$, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6-OR''' , y alquilo- $C_1-C_6-N(R''')_2$ saturado o insaturado, lineal o ramificado, donde en cada aparición R''' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo C_1-C_{12} saturado o insaturado, lineal, ramificado o cíclico; o (c) NR'' o $N-OR''$ donde R'' es como se define anteriormente;

R_2 y R_3 son cada uno independientemente (a) $-R''$, $-OR''$, $-N(R'')_2$, $-SR''$, $-S(O)(O)NR''$, donde en cada aparición R'' es como se define anteriormente; (b) $-S(O)R^b$, $-S(O)(O)R^b$ donde R^b se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6-OR'' , y alquilo- $C_1-C_6-N(R'')_2$ saturado o insaturado, lineal o ramificado, donde R'' es como se define anteriormente; o (c) cadena $-OC(O)OH$, $-OS(O)(O)OR^e$, $-OP(O)(OR^e)_2$, $-OR^d$ o $-OC(O)-R^d$ terminada por $-C(O)OH$, $-S(O)(O)OR^e$, o $-P(O)(OR^e)_2$, donde R^d es un alquilo C_1-C_6 saturado o insaturado, lineal o ramificado y R^e en cada aparición se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y R^d como se define anteriormente; y

R_4 es (a) R donde R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OR''' , $OC(O)R'''$, $C(O)OR'''$, $C(O)R'''$, $OC(O)OR'''$, CN , $N(R''')_2$, $NC(O)R'''$, $NC(O)OR'''$, $C(O)N(R''')_2$, $NC(O)N(R''')_2$, y SR''' , donde en cada aparición R''' es como se define anteriormente; (b) un alquilo C_1-C_{12} $-R$ saturado o insaturado, lineal, ramificado o cíclico donde R es como se define anteriormente; (c) un anillo aromático que puede sustituirse adicionalmente en cada posición por R donde R es como se define anteriormente; o (d) un alquilo C_1-C_{12} saturado o insaturado, lineal, ramificado o cíclico opcionalmente terminado por un anillo aromático que puede sustituirse adicionalmente como se define en (c).

[93] En modalidades particulares, resorcinol y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos que tienen la Fórmula (II),



Fórmula (XIII)

donde:

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

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

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

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

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

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

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

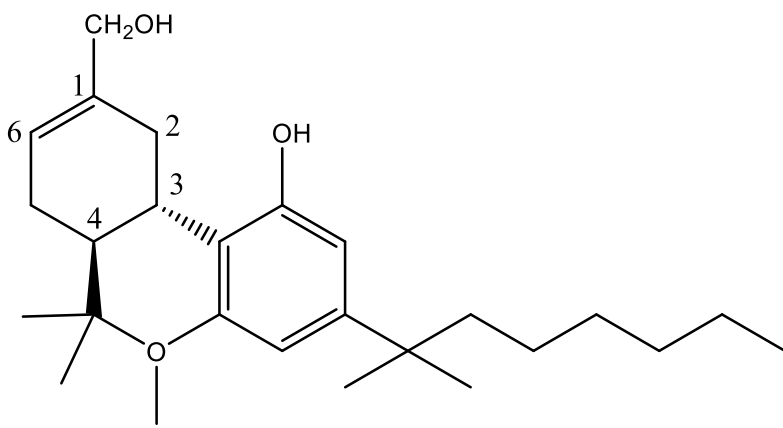
R^2 es un terpenoide no cíclico que comprende de 10 a 30 átomos de carbono; con la condición de que cuando R^1 es isononilo, R^2 no es geranilo.

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

[97]En modalidades particulares, resorcinol y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos de Fórmula (XIII), donde R^2 es una cadena de carbono terpenoide no cíclica como geranilo, farnesilo, y terpenos no cíclicos relacionados y sus isómeros así como también otras cadenas de carbono parafinicas u olefinicas no cíclicas.

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

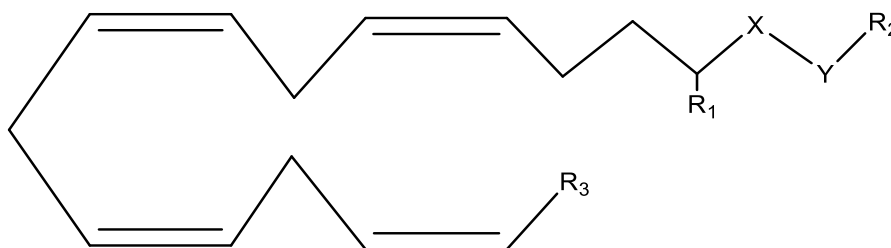
[99]En modalidades particulares, compuestos de dextranabinol y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos de alta pureza enantiomérica que tienen la Fórmula (XIV),



Fórmula (XIV)

y que tiene la configuración (3S, 4S) y que está en exceso enantiomérico de al menos 99,90% en el enantiómero (3R,4R).

[100]En modalidades particulares, compuestos de amida lipídica cannabimimética y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos que tienen la Fórmula (XV),



Fórmula (XV)

donde:

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

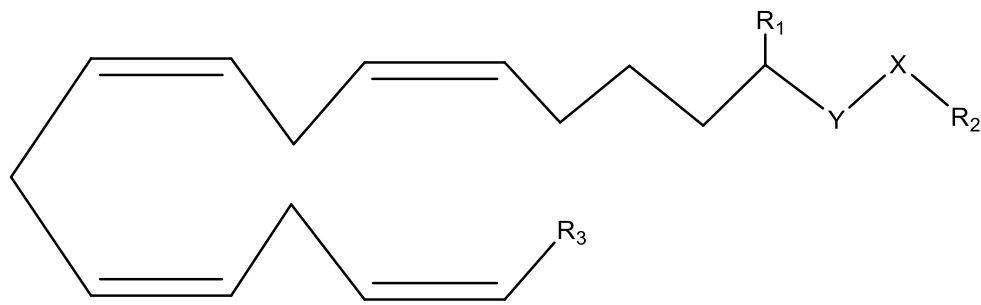
R₁ es H o un grupo alquilo. En modalidades particulares, R₁ es H, CH₃, o (CH₃)₂;

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

R₃ es un alquilo, un alquilo sustituido, un arilo, un alquilarilo, un O-alquilo, un O-alquilarilo, un grupo cíclico y un heterocíclico. O-alquilo y O-alquilarilo se refieren a grupos donde un átomo de oxígeno se interpone entre átomos de carbono en la porción anandamida y grupo sustituyente. Ejemplos de tales grupos R₃ incluyen ciclohexilo, ciclopentilo, alquilciclohexilo,

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

[101] En modalidades particulares, compuestos de amida lipídica cannabimimética y sus derivados y/o análogos incluyen compuestos que tienen la Fórmula (XVI),



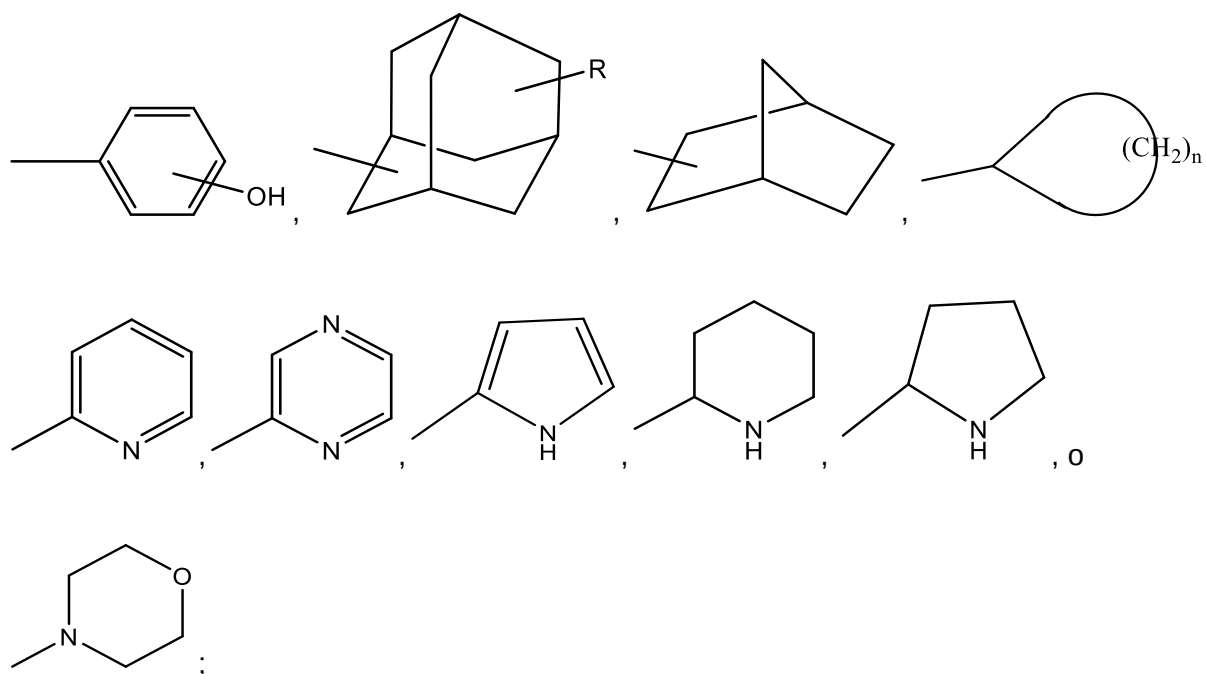
Fórmula (XVI)

donde:

Y es uno del grupo que consiste en $\text{C}=\text{O}$ y NH y X es el otro de ese grupo.

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

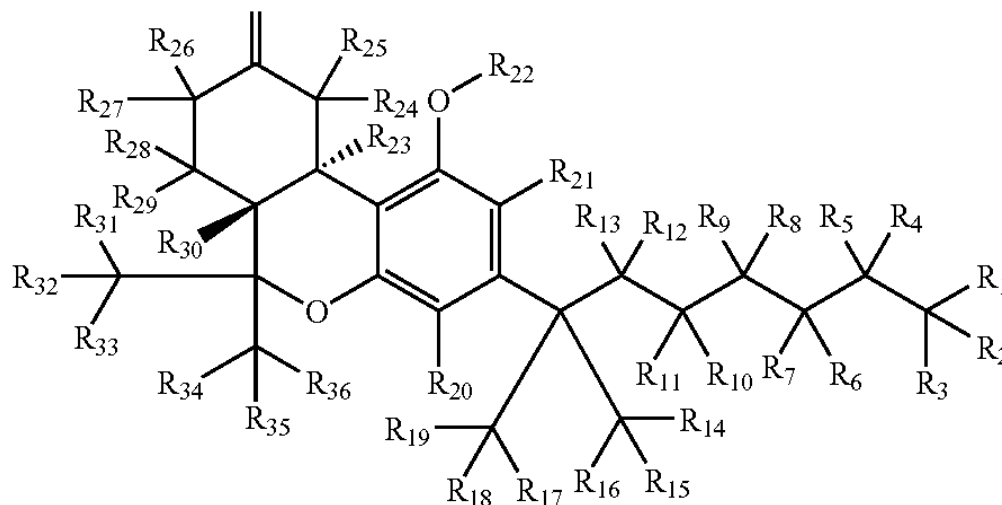
R_2 es un alquilo, un alquilo sustituido, un alquenilo, un alquinilo, un O-alquilo, un grupo cíclico, policíclico o un heterocíclico. En modalidades particulares, R_2 es



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

R_3 es un alquilo, un alquilo sustituido, un arilo, un alquilarilo, un O-alquilo, un O-alquilarilo, un grupo cíclico o un heterocíclico. En modalidades particulares, R_3 incluye ciclohexilo, ciclopentilo, alquilciclohexilo, alquilciclopentilo, piperidinilo, morfolinilo y piridinilo. En modalidades particulares, R_3 es $n\text{-C}_5\text{H}_{10}\text{Z}'$, $n\text{-C}_6\text{H}_{12}\text{Z}'$, $n\text{-C}_7\text{H}_{14}\text{Z}'$, o $1', 1'\text{-C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{Z}'$; donde Z' es H, halógeno, CN, N_3 , NCS, u OH.

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



Fórmula (XVII)

donde:

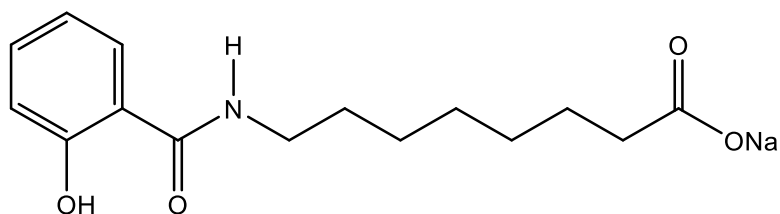
[103] $\text{R}^1\text{-R}^{36}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio. Los derivados de nabilona y/o análogos pueden referirse a compuestos donde al menos uno de $\text{R}^1\text{-R}^{36}$ incluye deuterio. Para la estructura química de nabilona, véase la Figura 4.

[104] Las formulaciones a base de plantas y las formulaciones de cannabinoides sintéticos incluyen portadores que conducen a un inicio rápido como aminoácidos modificados, un tensioactivo, un detergente, una azona, una pirrolidona, un glicol, o una sal biliar. Un aminoácido es cualquier ácido carboxílico que tiene al menos un grupo amino libre e incluye aminoácidos de origen natural, no de origen natural y sintéticos. Los poli aminoácidos son ya sea péptidos o dos o más aminoácidos unidos por un enlace formado por otros grupos que pueden unirse, p. ej. un éster, anhídrido, o un enlace de anhídrido. Los péptidos son dos o más aminoácidos unidos por un enlace peptídico. Los péptidos pueden variar en longitud de los dipéptidos con dos aminoácidos a poli péptidos con varios cientos de aminoácidos. Véase Chambers Biological Dictionary, editor Peter M. B. Walker, Cambridge, Inglaterra: Chambers Cambridge, 1989, página 215. Di-péptidos, tri-péptidos, tetra-péptidos, y penta-péptidos pueden también usarse.

[105] Los portadores que son aminoácidos modificados incluyen aminoácidos de ácidos grasos

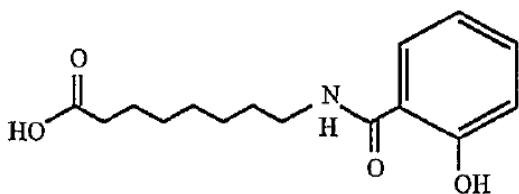
acilados (FA-aa) o una sal de estos, que se preparan típicamente modificando el aminoácido o un éster de este por acilación o sulfonación. Los aminoácidos de ácidos grasos acilados incluyen FA-aa *N*-acilado o un aminoácido acilado en su grupo alfa amino con un ácido graso.

[106]Ejemplos de sales de aminoácidos grasos *N*-acilados incluyen *N*-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprilato de sodio (SNAC). Otros nombres para SNAC incluyen Sodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato, sal del ácido monosodio 8-(*N*-saliciloilamino) octanoato, *N*-(saliciloil)-8-aminooctanoico, *N*-{8-(2-hidroxibenzoil)amino}octanoato monosódico, u 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoato de sodio. SNAC tiene la estructura:



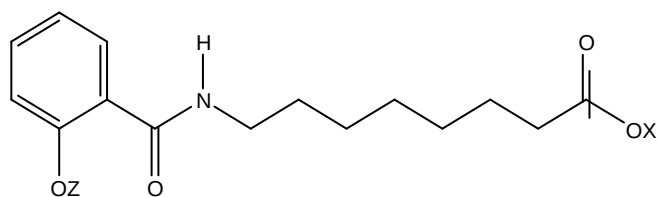
Las sales de SNAC pueden también usarse como portador.

[107]En modalidades particulares, los portadores incluyen:



En modalidades particulares, los portadores incluyen ácido *N*-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprílico (NAC).

[108]Otras formas de portadores incluyen:



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

[109]Ejemplos de aminoácidos modificados, como FA-aas *N*-acilados, se proveen como compuestos I-XXXV (véase Figura 5). Sales de estos compuestos y otros FA-aa *N*-acilados pueden también usarse como portadores.

[110]Varios de los compuestos pueden prepararse fácilmente a partir de aminoácidos por métodos entre los expertos en la técnica sobre la presente descripción. Por ejemplo, los compuestos I-VII derivan de ácido aminobutírico. Los compuestos VIII-X y XXXI-XXIIIV derivan de ácido aminocaproico. Los compuestos XI-XXVI y XXXV derivan de ácido aminocaprílico. Por ejemplo, los compuestos de aminoácido modificados anteriores pueden prepararse haciendo reaccionar el único aminoácido con el agente modificador adecuado que reacciona con el resto amino libre presente en los aminoácidos para formar amidas. Pueden usarse grupos protectores para evitar reacciones secundarias indeseadas como conocerían los expertos en la técnica.

[111]El aminoácido puede disolverse en solución alcalina acuosa de un hidróxido metálico, p. ej., hidróxido de sodio o potasio, y calentarse a una temperatura que varía entre 5°C y 70°C, en modalidades particulares entre 10°C y 40°C, durante un período que varía entre 1 hora y 4 horas, y en modalidades particulares 2,5 horas. La cantidad de álcali empleado por equivalente de grupos NH₂ en el aminoácido generalmente varía entre 1,25 y 3 mmol, en modalidades particulares entre 1,5 y 2,25 mmol por equivalente de NH₂. El pH de la solución generalmente varía entre 8 y 13, donde en modalidades particulares varía entre 10 y 12.

[112]Luego, el agente modificador de aminoácido adecuado se agrega a la solución de aminoácido mientras se agita. La temperatura de la mezcla se mantiene a una temperatura que varía generalmente entre 5°C y 70°C, en modalidades particulares entre 10°C y 40°C, durante un período que varía entre 1 y 4 horas. La cantidad de agente modificador de aminoácido empleado con relación a la cantidad de aminoácido se basa en los moles del NH₂ libre total en el aminoácido. En general, el agente modificador de aminoácido se emplea en una cantidad que varía entre 0,5 y 2,5 equivalentes en moles, en modalidades particulares entre 0,75 y 1,25 equivalentes, por equivalente molar del grupo NH₂ total en el aminoácido.

[113]La reacción se inactiva ajustando el pH de la mezcla con un ácido adecuado, p. ej., ácido clorhídrico concentrado, hasta que el pH alcanza entre 2 y 3. La mezcla se separa en reposo a temperatura ambiente para formar una capa superior transparente y un precipitado blanco o blancuzco. La capa superior se descarta, y el aminoácido modificado se recoge de la capa inferior por filtración o decantación. El aminoácido modificado bruto se disuelve luego en agua a un pH que varía entre 9 y 13, en modalidades particulares entre 11 y 13. Los materiales insolubles se retiran por filtración y el filtrado se seca al vacío. El rendimiento del aminoácido modificado generalmente varía entre 30 y 60%, y generalmente 45%.

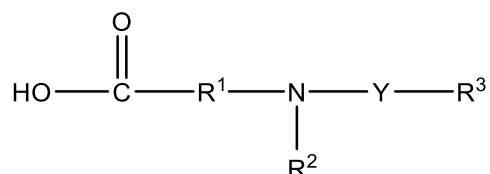
[114]Si se desea, los ésteres de aminoácido, como, por ejemplo ésteres de bencilo, metilo o etilo de compuestos de aminoácido, pueden usarse para preparar los aminoácidos modificados. El éster de aminoácido, disuelto en un solvente orgánico adecuado como dimetilformamida, piridina,

o tetrahidrofurano puede hacerse reaccionar con el agente modificador de aminoácido adecuado a una temperatura que varía entre 5°C y 70°C, en modalidades particulares 25°C, durante un período que varía entre 7 y 24 horas. La cantidad de agente modificador de aminoácido usado con relación al éster de aminoácido es igual que la descrita anteriormente para los aminoácidos. Esta reacción puede llevarse a cabo con o sin una base como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina.

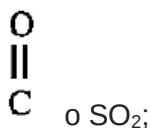
[115] Luego, el solvente de reacción se retira a presión negativa y la funcionalidad del éster se retira hidrolizando el éster de aminoácido modificado con una solución alcalina adecuada, p. ej. hidróxido de sodio 1N, a una temperatura que varía entre 50°C y 80°C, en modalidades particulares 70°C, durante un período de tiempo suficiente para hidrolizar el grupo éster y formar el aminoácido modificado que tiene un grupo carboxilo libre. La mezcla de hidrólisis se enfría luego hasta temperatura ambiente y se acidifica, p. ej. solución de ácido clorhídrico 25% acuoso, a un pH que varía entre 2 y 2,5. El aminoácido modificado se precipita de la solución y se recupera por medios convencionales como filtración o decantación. Los ésteres de bencilo pueden retirarse por hidrogenación en un solvente orgánico usando un catalizador de metal de transición.

[116] El aminoácido modificado puede purificarse por recristalización o por fraccionamiento en soportes de columna sólidos. Los sistemas de solventes de recristalización adecuados incluyen acetonitrilo, metanol y tetrahidrofurano. El fraccionamiento puede realizarse en un soporte de columna sólido adecuado como alúmina, usando mezclas de metanol/n-propanol como la fase móvil; soportes de columna de fase inversa usando mezclas de ácido trifluoroacético/acetonitrilo como fase móvil; y cromatografía de intercambio iónico usando agua como fase móvil. Cuando se realiza cromatografía de intercambio aniónico, en modalidades particulares se emplea un gradiente de cloruro de sodio 0-500 mM posterior.

[117] En modalidades particulares, los aminoácidos modificados que tienen la fórmula



donde Y es



R¹ es alquilenoc₃ -C₂₄, alquenilenoc₂ -C₂₀, alquinilenoc₂ -C₂₀, cicloalquilenoc, o un aromático, como arilenoc;

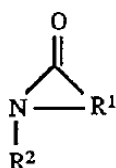
R^2 es hidrógeno, alquilo $C_1 - C_4$, o alqueno $C_2 - C_4$; y

R^3 es alquilo $C_1 - C_7$, cicloalquilo $C_3 - C_{10}$, arilo, tienilo, pirrolo, o piridilo, y

R^3 está opcionalmente sustituido por uno o más grupo alquilo $C_1 - C_5$, grupo alqueno $C_2 - C_4$, F, Cl, OH, OR^1 , SO_2 , COOH, $COOR^1$ o, SO_3H ;

puede prepararse

haciendo reaccionar en agua y la presencia de una basa una lactama que tiene la fórmula



con un compuesto que tiene la fórmula $R^3 - Y - X$, donde Y, R^1 , R^2 , y R^3 son como anteriormente y X es un grupo saliente. Una lactama como se muestra en la fórmula anterior puede prepararse, por ejemplo por el método descrito en Olah et ál., *Synthesis*, 537-538 (1979).

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

[119]En modalidades particulares, el FA-aa acilado incluye un residuo de alfa aminoácido de un aminoácido hidrofóbico no polar. En modalidades particulares, el FA-aa acilado puede representarse por la fórmula general A-X, donde A es el residuo de aminoácido de un aminoácido hidrofóbico no polar y X es un ácido graso unido por acilación al grupo alfa-amino de A. En modalidades particulares el término “aminoácido hidrofóbico no polar” como se usa en la presente se refiere a la categorización de aminoácidos usados por el experto en la técnica. En modalidades particulares el término “aminoácido hidrofóbico no polar” se refiere a un aminoácido que se selecciona del grupo que consiste en Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp, Met, Pro, y Sarcosina.

[120]En modalidades particulares, el FA-aa acilado incluye el residuo de aminoácido de un aminoácido no cargado polar. En modalidades particulares FA-aa acilado puede representarse

por la fórmula general A-X, donde A es el residuo de aminoácido de un aminoácido no cargado polar y X es un ácido graso unido por acilación al grupo alfa-amino de A. En modalidades particulares el término “aminoácido no cargado polar” como se usa en la presente se refiere a la categorización de aminoácidos usados por el experto en la técnica. En modalidades particulares el término “aminoácido no cargado polar” se refiere a un aminoácido que se selecciona del grupo que consiste en Gly, Ser, Thr, Cys, Tyr, Asn, y Gln.

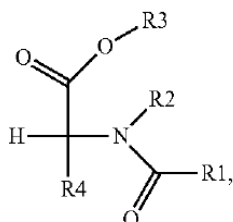
[121]En modalidades particulares, el FA-aa acilado incluye el residuo de aminoácido de un aminoácido ácido polar. En modalidades particulares FA-aa acilado puede representarse por la fórmula general A-X, donde A es el residuo de aminoácido de un aminoácido ácido polar y X es un ácido graso unido por acilación al grupo alfa-amino de A. En modalidades particulares el término “aminoácido ácido polar” como se usa en la presente se refiere a la categorización de aminoácidos usados por el experto en la técnica. En modalidades particulares el término “aminoácido ácido polar” se refiere a un aminoácido que se selecciona del grupo que consiste en Asp y Glu.

[122]En modalidades particulares, el residuo de aminoácido del FA-aa acilado incluye el residuo de aminoácido de un aminoácido que no está codificado por el código genético. Las modificaciones de aminoácidos por acilación pueden realizarse fácilmente usando agentes de acilación conocidos en la técnica que reaccionan con el grupo alfa-amino libre del aminoácido.

[123]En modalidades particulares, los alfa-aminoácidos o los residuos de alfa-aminoácido en la presente están en forma de L a menos que se especifique de otro modo.

[124]En modalidades particulares, el residuo de aminoácido está en forma de ácido libre y/o una sal de este, como sal de sodio (Na⁺) de este.

[125]Ejemplos de modalidades de FA-aa acilados pueden representarse por la fórmula I general de Fa-aa:



donde R1 es un grupo alquilo o arilo que incluye 5 a 19 átomos de carbono; R2 es H (es decir, hidrógeno), CH₃ (es decir, grupo metilo), o está unido covalentemente a R4 por un grupo (CH₂)₃; R3 es H o ausente; y R4 es una cadena lateral de aminoácido o está covalentemente unido a R2 por un grupo (CH₂)₃; o una sal de este.

[126]El FA-aa puede estar acilado con un ácido graso que incluye un grupo alquilo sustituido o

insustituído que consiste en 5 a 19 átomos de carbono. En modalidades particulares, el grupo alquilo consiste en 5 a 17 átomos de carbono. En modalidades particulares, el grupo alquilo consiste en 5-15 átomos de carbono. En modalidades particulares el grupo alquilo consiste en 5-13 átomos de carbono. En modalidades particulares el grupo alquilo consiste en 6 átomos de carbono.

[127]En modalidades particulares, el FA-aa acilado es soluble a valores de pH intestinales, particularmente en el intervalo de pH 5,5 a 8,0, como en el intervalo de pH 6,5 a 7,0. En modalidades particulares, el FA-aa acilado es soluble por debajo de pH 9,0.

[128]En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 5 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 10 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 20 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 30 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 40 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 50 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 60 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 70 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 80 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 90 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 100 mg/mL. En modalidades particulares, la solubilidad del FA-aa acilado se determina en una solución acuosa a un valor de pH de 1 unidad más o menos del pKa del FA-aa a 37°C. En modalidades particulares, la solubilidad del FA-aa acilado se determina en una solución acuosa a pH 8 a 37°C. En modalidades particulares, la solubilidad del FA-aa acilado se determina en una solución acuosa a un valor de pH de 1 unidad más o menos del pI FA-aa a 37°C. En modalidades particulares, la solubilidad del FA-aa acilado se determina en solución acuosa a un valor de pH de 1 unidad más o menos del pI del FA-aa a 37°C, donde tal FA-aa dos o más grupos ionizables con cargas opuestas. En modalidades particulares, la solubilidad del FA-aa se determina en un amortiguador de fosfato de sodio acuoso 50 mM, pH 8,0 a 37°C.

[129]En modalidades particulares el FA-aa acilado se selecciona del grupo que consiste en (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), y (r), donde R1 es un grupo alquilo que incluye 5 a 19 átomos de carbono, R2 es H (es decir hidrógeno) o CH₃ (es decir grupo metilo), y R3 es H; o una sal o la forma de ácido libre de esta. Las Fórmulas (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), y (r) se proveen en la Figura 6.

[130]En modalidades particulares, el FA-aa acilado se puede seleccionar de uno o más de N-

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

[131] Los siguientes FA-aa acilados están comercialmente disponibles:

Nombre comercial	Nombre químico	Proveedor (al 14-ABR-2011)
Hamposyl L-95	<i>N</i> -dodecanoil sarcosinato de sodio	Chattem Chemicals
Hamposyl O	<i>N</i> -oleilsarcosinato de sodio	Chattem Chemicals
Hamposyl C	<i>N</i> -cocoilsarcosinato de sodio	Chattem Chemicals
Hamposyl L-30	<i>N</i> -dodecanoil sarcosinato de sodio	Chattem Chemicals
Amisoft HS-11 P	<i>N</i> -estearoil glutamato de sodio	Ajinomoto

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

[132]En modalidades particulares los términos "aminoácido *N*-acilado con ácido graso", "aminoácido acilado con ácido graso", o "aminoácido acilado" se usan indistintamente en la presente y se refieren a un aminoácido que está acilado con un ácido graso en su grupo alfa-amino.

[133]Las modalidades particulares usan materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos con baja solubilidad o muy baja solubilidad. Las modalidades particulares usan materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos que son esencialmente insolubles en agua. En modalidades particulares, la solubilidad en agua se define como baja a cero en la farmacopea de Estados Unidos (USP 32) de acuerdo con la cantidad de agua necesaria para la disolución de una parte de soluto: Baja solubilidad: 100 a 1000 partes de agua necesarias para la disolución de una parte de soluto; muy baja solubilidad: 1000 a 10 000 partes de agua necesarias; esencialmente insoluble en agua más de 10 000 partes de agua necesarias. A un pH básico, sin embargo, SNAC y otros aminoácidos modificados y FA-aa descritos en la presente son solubles en agua. Entonces, los beneficios de la administración como se describe en la presente puede no preverse de forma razonable. En modalidades particulares, muy baja solubilidad puede referirse a una solubilidad en agua o una solución acuosa menor que 1mg/ml, menor que 0,1mg/ml, o menor que 0,01mg/ml.

[134]En modalidades particulares, los aminoácidos grasos *N*-acilados actúan como agentes potenciadores de absorción de inicio rápido, creando así un beneficio de la administración. Los agentes potenciadores de absorción se refieren a compuestos que fomentan la absorción gastrointestinal. Los agentes potenciadores de absorción pueden mejorar la absorción del fármaco mejorando la solubilidad del fármaco en el tracto gastrointestinal o potenciando la penetración en la membrana, en comparación con una formulación que no incluye los agentes potenciadores de absorción. Ejemplos adicionales de agentes potenciadores de absorción incluyen tensioactivos, detergentes, azonas, pirrolidonas, glicoles o sales biliares.

[135]En modalidades particulares, los aminoácidos grasos *N*-acilados actúan como agentes potenciadores de biodisponibilidad de inicio rápido. La biodisponibilidad se refiere a la fracción de ingrediente activo que es absorbido realmente por un sujeto y alcanza el torrente sanguíneo. En modalidades particulares, los agentes potenciadores de absorción aumentan la fracción de ingrediente activo en el torrente sanguíneo o resultan en la detección de ingrediente activo en el torrente sanguíneo más tempranamente en comparación con una formulación que no incluye el

agente potenciador de biodisponibilidad.

[136]En modalidades particulares, los beneficios adicionales de administración creados por agentes potenciadores de absorción de inicio rápido y/o agentes potenciadores de biodisponibilidad incluyen inicio de acción más rápido, mayores concentraciones pico, más rapidez a concentraciones pico, en comparación con una formulación de base vegetal de control o formulación oral basada en esta, similar en todos los aspectos pero para inclusión de los agentes potenciadores de absorción y/o agentes potenciadores de biodisponibilidad.

[137]Las modalidades que usan agentes potenciadores de absorción de inicio rápido y/o agentes potenciadores de biodisponibilidad (por ejemplo, y en modalidades particulares, aminoácidos grasos *N*-acilados) pueden ser beneficiosas debido a que muchas formulaciones de base vegetal orales y formulaciones de cannabinoides sintéticos diseñadas para tratar diferentes afecciones fisiológicas no son adecuadas porque están caracterizadas por un inicio de acción demorado, y baja biodisponibilidad. El inicio demorado de acción presenta desafíos en indicaciones clínicas que requieren un efecto terapéutico rápido (por ejemplo dolor y migraña); y la baja biodisponibilidad requiere que los pacientes ingieran dosis considerablemente mayores que las requeridas por formas de dosificación alternativas (por ejemplo, fumar, vapear). Las modalidades particulares descritas en la presente proporcionan formulación de base vegetal y formulaciones orales de cannabinoide sintético con biodisponibilidad mejorada y menor tiempo para el inicio del efecto terapéutico.

[138]Como se indica, las modalidades particulares en la presente también proporcionan acción continuada incluyendo al menos un sistema de liberación sostenida. Los sistemas de liberación sostenida pueden crear beneficios de administración manteniendo la fracción de ingrediente activo en el torrente sanguíneo durante un período de tiempo mayor que una formulación comparable sin el sistema de liberación sostenida y/o manteniendo un efecto terapéutico o fisiológico durante un período de tiempo mayor que una formulación comparable sin el sistema de liberación sostenida

[139]La descripción a continuación con relación a materiales y métodos para formular comprimidos y partículas se puede aplicar de forma intercambiable al hacer un comprimido o una partícula. Es decir, salvo que el contexto establezca claramente lo contrario, la descripción de materiales y métodos para hacer comprimidos se puede aplicar a la fabricación de partículas, y la descripción de materiales y métodos para hacer partículas se puede aplicar a la fabricación de comprimidos.

[140]Matrices controladoras de liberación. En modalidades particulares, los materiales de acción continuada son materiales que forman una matriz y permiten la liberación de material vegetal y/o

cannabinoides sintéticos a una velocidad deseada en un medio acuoso. La matriz controladora de la liberación se puede elegir para alcanzar una velocidad de liberación in vitro y/o in vivo deseada. En estas modalidades, la materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos están comprendidos en la matriz.

[141] Los materiales de la matriz controladora de la liberación pueden ser polímeros hidrofílicos y/o hidrofóbicos. Los materiales de la matriz controladora de la liberación incluyen por ejemplo polímeros acrílicos, ceras, alquilcelulosas, laca, zein, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, y combinaciones que incluyen uno o más de los materiales anteriores.

[142] Los polímeros acrílicos adecuados incluyen por ejemplo, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímero de aminoalquil metacrilato, cianoetil metacrilato, etoxietilmetacrilatos, copolímeros de glicidil metacrilato, copolímero de ácido metacrílico y alquilamida, copolímeros de metil metacrilato, ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), ácido poli(metacrílico anhídrido), poli(metil metacrilato), copolímero de poli(metil metacrilato), poliacrilamida, polimetacrilato, metil metacrilato, y combinaciones que incluyen uno o más de los polímeros anteriores.

[143] Celulosas modificadas adecuadas incluyen por ejemplo, alquil celulosas e hidroxialquil celulosas. Alquil celulosa incluye por ejemplo, metil celulosa y etil celulosa. Hidroxialquil celulosa incluye por ejemplo, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxipropiletil celulosa, hidroxipropilpropil celulosa, e hidroxipropilbutil celulosa. Los expertos en la técnica apreciarán que otros polímeros celulósicos que incluyen otros polímeros celulósicos de alquilo o hidroxialquilo, se pueden sustituir por parte o toda la etil celulosa y/o hidroxialquil celulosa.

[144] Otros materiales hidrofóbicos adecuados son insolubles en agua con tendencias hidrofóbicas más o menos pronunciadas. En modalidades particulares, el material hidrofóbico puede tener un punto de fusión de 30°C a 200°C, en modalidades particulares de 45°C a 90°C. El material hidrofóbico puede incluir ceras neutras y/o sintéticas, alcoholes grasos (tales como lauril, miristil, estearil, cetil o cetoestearil alcohol), ácidos grasos, que incluyen ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono-, di-, y tri-glicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, estearil alcohol, materiales hidrofóbicos e hidrofílicos con estructuras de hidrocarburos, y combinaciones que incluyen uno o más de los materiales anteriores. Ceras adecuadas incluyen cera de abeja, glycowax, cera de ricino, cera de carnauba y sustancias tipo cera, por ejemplo, material normalmente sólido a temperatura ambiente y con un punto de fusión de 30°C a 100°C, y combinaciones que incluyen una o más de las ceras anteriores.

[145]En modalidades particulares, los materiales de la matriz controladora de la liberación pueden incluir, hidrocarburos digeribles de cadena larga (por ejemplo, C_8 - C_{50} , o C_{12} - C_{40}), sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, gliceril ésteres de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales, ceras, y combinaciones que incluyen uno o más de los materiales anteriores. En modalidades particulares, se pueden usar hidrocarburos con un punto de fusión entre 25°C y 90°C. De estos materiales de hidrocarburos de cadena larga, en modalidades particulares, se pueden usar alcoholes (alifáticos) grasos. La formulación oral puede incluir hasta 60% en peso de al menos un hidrocarburo de cadena larga digerible. En modalidades particulares, la formulación oral puede incluir hasta 60% en peso de al menos un polialquilen glicol.

[146]En modalidades particulares, los materiales de la matriz controladora de la liberación pueden incluir ácido poliláctico, ácido poliglicólico o un copolímero de ácido láctico y glicólico.

[147]En modalidades particulares, los materiales de la matriz controladora de la liberación incluyen un HPMC de alta viscosidad y un HPMC de baja viscosidad. En modalidades particulares, el HPMC de alta viscosidad se encuentra en el rango de 80.000 cps a 120.000 cps, y en modalidades particulares 100.000 cps. En modalidades particulares, el HPMC de baja viscosidad se puede encontrar en el intervalo de 2.000 cps a 20.000 cps, y en modalidades particulares 4.000 cps. En modalidades particulares, la relación en peso entre HPMC de alta viscosidad y HPMC de baja viscosidad puede ser 10:1 a 1:1. En modalidades particulares, la relación en peso entre HPMC de alta viscosidad y HPMC de baja viscosidad puede ser 2,6:1 a 1:1.

[148]En modalidades particulares, un material de la matriz controladora de liberación se puede preparar mezclando un HPMC de alta viscosidad con una viscosidad de 80.000 cps a 120.000 cps y un HPMC de baja viscosidad con una viscosidad de 2.000 cps a 20.000 cps a una relación en peso en el intervalo de 10:1 a 1:1.

[149]Las resinas de intercambio iónico con varios niveles de reticulación y un intervalo de capacidades de unión también se pueden usar para crear matrices controladoras de la liberación. En modalidades particulares, las formulaciones orales se pueden preparar poniendo en contacto una resina de intercambio iónico con materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos para formar un complejo o núcleo de resina de intercambio iónico / materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos.

[150]Las resinas de intercambio iónico típicamente adecuadas tienen la forma de partículas de resina de intercambio iónico. Agitar las partículas de resina de intercambio iónico en una solución de la materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos es normalmente suficiente para lograr la unión de la materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos en las partículas de resina.

[151]En modalidades particulares, la carga de resina se realiza adecuadamente a un pH que facilita la unión de la materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos. Algunas resinas de intercambio iónico pueden requerir “activación” enjuagándose con una solución de ácido o base, antes de cargarse con materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos. Dichos requisitos de activación son conocidos por los expertos en la técnica que trabajan con materiales de resina de intercambio iónico. Requisitos específicos para materiales de resina de intercambio iónico individuales se pueden obtener de los fabricantes de resina. En modalidades particulares, las partículas formadas pueden ser esféricas para permitir el revestimiento sustancialmente completo de las partículas.

[152]Revestimientos entéricos. En modalidades particulares, las formulaciones orales pueden incluir un revestimiento entérico. Un revestimiento entérico se refiere a un material de revestimiento que permanece sustancialmente intacto en el ambiente ácido del estómago, pero que se disuelve en el ambiente neutro de los intestinos. El estómago tiene un pH entre 1 y 3, el duodeno entre 5 y 7, el colon ascendente entre 7 y 8, y el yeyuno tiene un pH de 6,5.

[153]En modalidades particulares, un revestimiento entérico es un revestimiento que previene la liberación de materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos hasta que la forma de dosificación alcance al intestino delgado. Ejemplo de materiales de revestimiento entérico incluyen polímeros de ácido acrílico; acetato butirato de celulosa; acetato hexahidroftalato de celulosa; acetato maleato de celulosa; acetato ftalato de celulosa (CAP); acetato propionato de celulosa; acetato succinato de celulosa; acetato trimelitato de celulosa; polímeros de celulosa; propionato ftalato de celulosa; copolímero de etil metacrilato-etilmetacrilato-clorotrimetilamonio etil metacrilato; hidroxipropil celulosa; hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato (HPMCAS); HPMC, hidroxipropil metilcelulosa hexahidroftalato; hidroxipropil metilcelulosa ftalato (HPMCP); polímero de ácido metacrílico /metacrilato; copolímero de ácido metacrílico /metil metacrilato; resinas metacrílicas comercialmente disponibles con el nombre comercial EUDRAGIT® (Evonik Röhm GmbH, Alemania); polivinil acetato ftalato (PVAP); y mezclas y copolímeros de estos. Otros ejemplos incluyen resinas naturales, tales como laca, SANDARAC, y colofonia copal. Las formulaciones orales con revestimiento entérico se pueden preparar como se describe en las referencias tales como "Pharmaceutical dosage form tablets", ediciones Liberman et. ál. (New York, Marcel Dekker, Inc., 1989), "Remington--The science and practice of pharmacy", 20a ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2000, y "Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems", 6a edición, Ansel et. ál., (Media, Pa.: Williams and Wilkins, 1995).

[154]Capas de barrera. En modalidades particulares, las formulaciones orales pueden incluir una capa de barrera. Como se usa en la presente, una capa de barrera enlentece la liberación de

materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos desde una formulación oral pero se elige independientemente de las condiciones de pH del tracto gástrico.

[155]En modalidades particulares, las capas de barrera pueden incluir uno o más polímeros hinchables, erosionables y/o gelificados.

[156]Ejemplos de polímeros gelificados incluyen gomas guar; polisacáridos de alto peso molecular que incluyen manosa y azúcares galactosa o derivados de guar tales como hiropropil guar (HPG), carboximetil guar (CMG), y carboximetilhidroxipropil guar (CMHPG); derivados de celulosa tales como hidroxietilcelulosa (HEC) o hidroxipropilcelulosa (HPC) y carboximetilhidroxietilcelulosa (CMHEC); xantano; diutano; escleroglucano; poliacrilamida; polivinil alcohol; polietilen glicol; polipropilen glicol; y polímeros de poliacrilato.

[157]Ejemplos de polímeros hinchables incluyen ácido poli(acrílico) reticulado; un poli(aquilen óxido) (por ejemplo, polímeros que contienen como una unidad, etilen óxido, propilen óxido, etilen óxido, o propilen óxido); un pol(vinil alcohol); una poli(vinil pirrolidona); un hidrogel de poliuretano, un polímero anhídrido maleico, tal como un copolímero anhídrido maleico; un polímero de celulosa (por ejemplo, celulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa (también conocido como hipromelosa), y carboximetil celulosa); un polisacárido (por ejemplo, dextrano, goma xantano, goma gelan, goma welan, goma ramsan, alginato de sodio, alginato de calcio, quitosán, gelatina, y maltodextrina); almidón; polímeros a base de almidón (por ejemplo, copolímeros de injerto de poliacrilonitrilo de almidón hidrolizado, copolímeros de almidón-acrilato-acrilamida).

[158]Los polímeros hinchables comercialmente disponibles incluyen PolyOX 303® (Poly(etilen óxido), peso molecular 7.000.000); PolyOX WSR N-12K (Poli(etilen óxido), peso molecular 1.000.000), PolyOX WSR N-60K (Poli(etilen óxido), peso molecular 2.000.000), PolyOX WSR 301 (Poli(etilen óxido), peso molecular 4.000.000), PolyOX WSR Coagulant, PolyOX WSR 303, PolyOX WSR 308, NFgrade™ (Poli(etilen óxido) peso molecular 1.000.000); PolyOX WSR N80™ (Poli(etilen óxido), peso molecular 200.000); METHOCEL® F4M (hidroxipropil metilcelulosa); METHOCEL A15C (metilcelulosa), METHOCEL A18M, METHOCEL K4M (hidroxipropil metilcelulosa 2208), METHOCEL K100 (hidroxipropil metilcelulosa 2910) METHOCEL E10M (hidroxipropil metilcelulosa 2910), METHOCEL E4M (hidroxipropil metilcelulosa); METHOCEL K15MP (hidroxipropil metilcelulosa); cada uno disponible en Dow Chemical Company, Midland Mich.

[159]Otros ejemplos de polímeros hinchables comercialmente disponibles incluyen BLANOSE® goma celulosa, que incluye goma celulosa Blanose, grad 7H4 (carboximetil celulosa de sodio), ECN7 Pharmaceutical Grade™ (etil celulosa); y ECN22 Pharmaceutical Grade™ (Etilcelulosa);

Klucel HF™ (hidroxipropil celulosa, peso molecular 1.150.000); Klucel NF™ (hidroxipropil celulosa); Klucel MF (hidroxipropil celulosa, peso molecular 850.000), Klucel GF (hidroxipropil celulosa, peso molecular 370.000), Klucel JF (hidroxipropil celulosa, peso molecular 140.000), Klucel LF (hidroxipropil celulosa, peso molecular 95.000), Klucel EF (hidroxipropil celulosa, peso molecular 80.000), y Natrosol 250HX (hidroxietilcelulosa) cada uno disponible en Hercules Incorporated, Wilmington, Del. (proporcionado por Aqualon).

[160] Otros ejemplos de polímeros hinchables comercialmente disponibles incluyen L-HPC Grade 11™ (hidroxipropil celulosa con baja sustitución), disponible en Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., por Biddle Sawyer Corp., Nueva York, N.Y.).

[161] Otros ejemplos de polímeros hinchables comercialmente disponibles incluyen Primellose™ (Croscarmelosa sódica); Monkey 4™ (glicolato de almidón de sodio); cada uno (disponible en Avebe, por Generichem Corporation, Totowa, N.J.).

[162] Otros ejemplos de polímeros hinchables comercialmente disponibles incluyen Carbopol 974P™ (ácido poliacrílico reticulado éteres de polialqueno o divinil glicol); Carbopol 934P (ácido poliacrílico); Carbopol 971P (ácido poliacrílico reticulado con éteres de polialqueno o divinil glicol); cada uno disponible en Noveon, Inc., Cleveland, Ohio.

[163] Otros ejemplos de polímeros hinchables comercialmente disponibles incluyen alcoholes de polivinilo disponibles en DuPont, tales como Elvanol® 71-30, Elvanol® 85-30, Elvanol® 50-42, y Elvanol®. HV.

[164] Ejemplos de polímeros erosionables incluyen óxido de polietileno, en particular resinas solubles en agua con óxido de polietileno (Polyox® WSR Coagulant y Polyox®. WSR-303); ésteres de ácido graso glicerilo, por ejemplo, gliceril behenato, gliceril monoestearato, glicerol diestearato, glicerol monooleato, monoglicéridos acetilados, triestearina, tripalmitina, cera de ésteres de cetilo, gliceril palmitoestearato, y gliceril behenato; aceite de ricino hidrogenado; derivados de celulosa, por ejemplo, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, metiletil celulosa, carboximetil celulosa, y carboximetiletilcelulosa; pululano; polivinil pirrolidona; polivinil alcohol; y polivinil acetato. En modalidades particulares, los polímeros erosionables o solubles en agua o hinchables en agua incluyen resinas solubles en agua con óxido de polietileno, gliceril behenato, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, y polivinil pirrolidona.

[165] En modalidades particulares, el polímero hinchable, erosionable y/o gelificado es HPMC. En modalidades particulares, el peso molecular promedio de HPMC es de 1000 a 4.000.000, o de 2000 a 2.000.000. En modalidades particulares, las una o más capas de barrera incluyen METHOCEL® (Dow Chemical Company, Midland, MI) E5, un HPMC con un contenido de metoxi

de 28-30%, un contenido de hidroxipropoxilo de 7-12%, y una viscosidad aparente, según se mide por rotación, de 4,2-6,1 mPa (Colorcon, West Point, Pa.). En modalidades particulares, las una o más capas de barrera incluyen METHOCEL® E50, un HPMC con un contenido de metoxi de 28-30%, un contenido de hidroxipropoxilo de 7-12%, y una viscosidad aparente, según se mide por rotación, de 39-59 mPa (Colorcon, West Point, Pa.). En modalidades particulares, una capa de barrera incluye METHOCEL® E5 y una segunda capa de barrera incluye METHOCEL® E50.

[166]Ejemplos adicionales de materiales de capa de barrera que se pueden usar incluyen: acetato de celulosa, CAP, acetato trimelitato de celulosa, hidroxipropil metil celulosa acetato succinato, HPMCP, PVAP, carboximetil etil celulosa, laca, etil celulosa, polivinil acetato, EUDRAGIT®, tal como EUDRAGIT® L 12,5 (solución), EUDRAGIT® L 100 (polvo), EUDRAGIT® S 12,5 (solución), EUDRAGIT® S 100 (polvo): polímeros aniónicos a base de ácido metacrílico y metacrilatos con grupos funcionales -COOH, EUDRAGIT® L 100-55 (polvo) y EUDRAGIT® L30 D-55 (solución): polímeros aniónicos de ácido metacrílico y etacrilatos con grupos funcionales -COOH, EUDRAGIT® RL (RL 12.5, RL100, RL PO, RL 30 D) y EUDRAGIT® RS (RS 12.5, RS 100, RS PO, RL 30 D): Los copolímeros de acrilato y metacrilatos con grupos de amonio cuaternario como grupo funcional. En modalidades particulares, laca, opcionalmente incluido talco, para ayudar a la baja permeabilización de agua a través de la laca, se puede usar como capa de barrera. Típicamente dichas capas de barrera pueden incluir laca que incluye 30 - 50 % en peso de talco, en modalidades particulares, 40 ± 5 % en peso.

[167]En modalidades particulares, una operación de revestimiento continúa hasta que las partículas tienen una o más capas de barrera adecuadas para proporcionar un perfil de acción continuado deseado, por ejemplo como se determina usando la prueba de disolución de la farmacopea europea, por ejemplo de modo que después de 1 hora 15-30%, después de 4 horas 45-70%, después de 8 horas más del 70%, y después de 12 horas más del 90% del contenido de materia vegetal y/o cannabinoide sintético se libera hacia la solución.

[168]En modalidades particulares, un revestimiento o capa alrededor de una matriz incluye 0,25 a 40% en peso de la formulación oral. En modalidades particulares, un revestimiento de acción continuado ampliado alrededor de un núcleo de matriz de acción continuada incluye 0,5 a 20% y en modalidades particulares 1 a 10% en peso de la formulación oral.

[169]En modalidades particulares, el revestimiento o capa alrededor de una matriz puede incluir, en peso, 40 a 95% de polímero (por ejemplo EUDRAGIT® L30D-55) y 5 a 60% de plastificante (por ejemplo, trietil citrato, polietilenglicol). Las proporciones relativas de ingredientes, en particular la relación de polímero metacrílico a plastificante, pueden variar de acuerdo con los

métodos conocidos por los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica.

[170]En modalidades particulares, la relación en peso de un revestimiento o capa alrededor de una matriz puede ser de 1:30 a 3:10. En modalidades particulares, la relación en peso de un revestimiento o capa alrededor de una matriz puede ser de 1:10.

[171]En modalidades particulares, la relación en peso de un segundo revestimiento o capa alrededor de una matriz puede ser de 1:30 a 3:10. En modalidades particulares, la relación en peso del segundo revestimiento o capa alrededor de una matriz puede ser 1:10.

[172]En modalidades particulares, las formulaciones orales también pueden incluir uno o más moduladores de liberación, que en combinación con una matriz controladora de la liberación, revestimiento entérico, y/o capa de barrera, permiten mayor modulación de la liberación de la materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos en función del perfil de liberación deseado de la materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos. Moduladores adecuados incluyen gliceril monoestearato, derivados de triglicérido, glicéridos semi-sintéticos, aceite de ricino hidrogenado, gliceril palmitostearato, cetil alcohol, polivinilpirrolidona, glicerol, etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, otras sustancias naturales y/o sintéticas conocidas por los expertos en la técnicas y combinaciones de estos. Otros moduladores adecuados también incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, benzoato de sodio, ácido bórico, polioxietilenglicoles y sílice coloide. En modalidades particulares, la concentración de los uno o más moduladores es de 1% a 25% en peso de las formulaciones orales. En modalidades particulares, la concentración de los uno o más moduladores es de 5% a 15% en peso de las formulaciones orales.

[173]En modalidades particulares, un primer revestimiento o capa incluye de 20 a 85% polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa) 10 a 75% de polímero soluble en agua (por ejemplo, polivinilpirrolidona), y 5 a 30% de plastificante. Las proporciones relativas de ingredientes, en particular la relación entre polímero formador de película insoluble en agua y polímero soluble en agua, puede variar dependiendo del perfil de liberación a ser obtenido (cuando generalmente se obtiene una liberación más demorada con una mayor cantidad de polímero formador de película insoluble en agua).

[174]En modalidades particulares una formulación oral incluye un núcleo de matriz controladora de la liberación que incluye materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos, polivinilalcohol y gliceril behenato; un primer revestimiento o capa de etilcelulosa, polivinilpirrolidona y polietilen glicol, y un segundo revestimiento o capa de copolímero de ácido metacrílico tipo C, trietil citrato, polietilen glicol y opcionalmente incluye dióxido de sílice.

[175]En modalidades particulares, una formulación oral incluye un primer revestimiento que

incluye un polímero formador de película insoluble en agua junto con un plastificante y un polímero soluble en agua. El polímero formador de película insoluble en agua puede ser un éter de celulosa, tal como etilcelulosa, un éster de celulosa, tal como acetato de celulosa, polivinilalcohol, etc. Un polímero formador de película adecuado es etilcelulosa (disponible en Dow Chemical con el nombre comercial ETHOCEL®). Otros excipientes pueden opcionalmente estar presentes en el primer revestimiento, como por ejemplo derivados de ácido acrílico (tal como EUDRAGIT®), pigmentos, etc.

[176]En modalidades particulares, la formulación oral puede incluir entre 1% y 95% (en peso) del material de acción continuada.

[177]En modalidades particulares, un núcleo de acción continuada está revestido por compresión sobre la superficie total (o sustancialmente la superficie total) con una capa de desintegración rápida de inicio rápido, en particular modalidades formuladas como una capa o cubierta de comprimido compacto.

[178]En modalidades particulares, una cubierta de inicio rápido rodea sustancialmente el sistema de liberación sostenida elegido. Las cubiertas de inicio rápido se pueden aplicar adecuadamente al sistema de liberación sostenida elegido en la forma de una solución acuosa o una dispersión de un material formador de película. Ejemplos de materiales formadores de película incluyen hidroxipropilcelulosa, HPMC, goma arábiga, polivinil pirrolidona, copolímero de polivinil pirrolidona-vinilacetato y copolimerizado de ésteres de ácido dimetil amino metacrílico/ácido neutro metacrílico. En modalidades particulares, se puede usar una cubierta de inicio rápido que incluye una mezcla de hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona.

[179]Las matrices controladoras de la liberación, revestimientos, capas y cubiertas de inicio rápido se pueden preparar en forma de comprimidos y partículas de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos y materiales de acción continuada se pueden preparar por técnicas de granulación húmeda y técnicas de extrusión y fusión en por ejemplo, US3,939,259; WO01/19901; WO01/72286; y US4,902,513.

[180]Los solventes farmacéuticamente aceptables típicamente usados para aplicación de revestimientos, capas o cubiertas incluyen agua, metanol, etanol, cloruro de metileno, y combinaciones que incluyen uno o más de los anteriores solventes.

[181]En modalidades particulares, métodos para aplicar un revestimiento, capa o cubierta a una matriz incluyen espolvorear o verter una solución del material del revestimiento, capa o cubierta en la matriz. Otros métodos para aplicar revestimientos, capas o cubiertas se conocen por ejemplo, como los descritos en US 3,939,259 por ejemplo colocando formas de matriz sin revestir que incluyen la materia vegetal y/o cannabinoide sintético en una olla giratoria y poner en

contacto la matriz con suficiente solución de revestimiento, capa o cubierta para cubrir la matriz, seguido de secado.

[182] Spansule® (Smith Kline & French Laboratories Corporation, Filadelfia, Pensilvania) usa sustratos a base de azúcar en donde la materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos se pueden incorporar directamente o se pueden espolvorear o de otro modo distribuir sobre la superficie del sustrato, por ejemplo, acumulando capas que incluyen la materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos. Típicamente dicho sustrato puede incluir una partícula sustancialmente esférica típicamente con un tamaño de 35-40 mesh (425-500 micrones) que incluye una mezcla compacta de azúcar y almidón de maíz. Se describen especificaciones adecuadas en por ejemplo, la Farmacopea de EUA y el formulario nacional.

[183] También se pueden usar procesos de capas en polvo. Típicamente en dicho proceso los sustratos se pueden pulverizar inicialmente con una mezcla de laca y un ácido en un solvente adecuado (por ejemplo, etanol). La mezcla aplicada luego se deja secar, por ejemplo en una corriente de aire, dejando un revestimiento pegajoso en el sustrato. Estos sustratos revestidos luego se pueden espolvorear con materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos en polvo para así depositar una capa de la materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos. Los sustratos revestidos con materia vegetal luego se pueden pulverizar con otro revestimiento de una mezcla de laca, ácido tartárico y solvente, y este revestimiento luego se deja secar como antes, luego otra capa de la materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos se espolvorea en los sustratos, por ejemplo, en una olla giratoria. Este proceso se repite hasta haber depositado la cantidad deseada de materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos en los sustratos.

[184] Las matrices revestidas con materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo o dispersando la materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos en un solvente y luego pulverizando la solución en un sustrato, por ejemplo, esferas de azúcar NF-21, 18/20 mesh, usando un inserto Wurster. Opcionalmente ingredientes adicionales también se agregan antes de revestir la matriz para ayudar a la unión de la materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos con la matriz. La matriz resultante de materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos se puede revestir opcionalmente para separar la materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos del próximo revestimiento del material, por ejemplo, uno o más revestimientos entéricos, capas de barreras y o lacas.

[185] En modalidades particulares, las formulaciones orales se pueden preparar en un pequeño tamaño con un peso total de 200 mg o menos. En modalidades particulares las formulaciones orales se pueden preparar en el intervalo de 150 mg a 160 mg, y entonces se pueden tragar fácilmente, proporcionando así conveniencia para medicina de uso interno, y cumplimiento y es

rentable.

[186] Como se indica, las modalidades particulares incluyen un sistema de liberación sostenida dentro de un líquido de inicio rápido. La fase líquida puede incluir materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos en forma de inicio rápido, por ejemplo en solución o suspensión de modo que la materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos puedan comenzar a ser absorbidos por el cuerpo sustancialmente de forma inmediata después de la administración oral, y el sistema de liberación sostenida puede incluir materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos en una forma de acción continuada. Las fases líquida y sólida pueden incluir la misma materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos o las fases líquida y sólida pueden incluir diferente materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos.

[187] WO03/084518 describe una forma de dosificación líquida que incluye partículas de liberación retrasada revestidas que incluyen un agente activo dispersado en una fase líquida que también incluye un agente activo en solución y a partir del cual se libera un agente activo rápidamente tras la administración oral.

[188] En modalidades particulares, las partículas de acción continuada con un líquido de inicio rápido pueden incluir cuentas, cuentas de resina de intercambio iónico, esferoides, microesferas, semillas, sedimentos, gránulos, y otros sistemas multipartículas (que se denominan conjuntamente partículas) para obtener la liberación sostenida de la materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos. Los sistemas de múltiples partículas también pueden incluirse como cápsulas u otras formas de dosificación unitaria adecuadas. En modalidades particulares, partículas, típicamente esféricas, pueden tener 0,5 - 1,5 mm, por ejemplo aproximadamente 1,0 $\pm$ 0,1 mm de diámetro, u otras formas de volumen equivalente. En modalidades particulares, dichas partículas pueden incluir 30 - 99 % en peso de materia vegetal y/o cannabinoide sintético, por ejemplo un cannabinoide en la forma de THC y/o CBD.

[189] En modalidades particulares que usan un líquido que contiene partículas, la viscosidad del líquido puede aumentar para reducir la velocidad de sedimentación de partículas. En modalidades particulares, la viscosidad del líquido permite que las partículas se suspendan de forma sustancialmente uniforme en el líquido durante tiempo suficiente para ingerirse después de la mezcla.

[190] En modalidades particulares, un intervalo de viscosidad adecuado se puede determinar usando un reómetro Brookfield, Spindle 2 a una temperatura de 21°C a una velocidad de 20 rpm. En modalidades particulares, una viscosidad adecuada es 250-1100 mPa*s. En modalidades particulares, una viscosidad adecuada es 400-500 mPa*s. En modalidades particulares, el límite inferior de un intervalo de viscosidad adecuado da como resultado un 50% de partículas que

quedan sin sedimentar 2 minutos después de agitadas. En modalidades particulares, el límite inferior de un intervalo de viscosidad adecuado da como resultado un 50% de partículas que quedan sin sedimentar 6 minutos después de agitadas.

[191] Las viscosidades particulares se pueden lograr incorporando uno o más agentes espesantes adecuados en una fase líquida acuosa. Los agentes espesantes adecuados son conocidos en el campo de la formulación oral, e incluyen típicamente: goma xantano (tales como las vendidas con las marcas RHODIGEL® (Rhone-Poulenc Industries, París, Francia) o KELTROL® (Kelco Co., San Diego, CA) por ejemplo RHODIGEL® 80 o KELTROL®), goma gelan (E 418), ágar (E 406), carragena (E 407), galactomanano y galactomananos modificados (goma de garrofín (E 410), goma guar (E 412), goma tara (E 407), goma konjac, gelatina, goma arábiga (E 414), goma karaya (E 416), almidón y derivado de almidón (tales como E 1404, E 1410, E 1412 - E 1414, E 1420, E 1422, E 1440, E 1442, E 1450, E 1451), tamarindo, tragacanto (E413), goma xantano (E415), pectina (E440) y pectina amidada (E440U), celulosa y derivados de celulosa (tales como celulosa (E460), celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica (E466), carboximetil celulosa (E466), metil celulosa (E461), hidroxipropil celulosa (E463), Metil etil celulosa (E465), hidroxipropil metil celulosa (E464), hidroxietilcelulosa), alginatos (tales como ácido algínico (E400), alginato de amonio (E403), alginato de calcio (E404), alginato de potasio (E402), alginato de sodio (E401), propileno glicol alginato (E405), polivinil alcohol, goma ghatti, silicatos (tales como Bentonita (silicato de aluminio) o Veegum (silicato de magnesio y aluminio)), arrurruz, sagú, algas tratadas Eucheuma (E407a), dextrano, polivinil pirrolidona (E 120 Ia), polietileno glicol, polímeros de ácido acrílico (tales como ácido polimetacrílico, polimetacrilatos), y dióxido de sílice coloidal (por ejemplo Aerosil).

[192] En modalidades particulares, el líquido puede ser una fase líquida acuosa y puede incluir una cantidad de 40 - 90 % en peso, 40 - 60 % en peso, o 45 - 55 % en peso de agua o etanol.

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

[194] En modalidades particulares, las formulaciones orales incluyen portador de al menos 0,1%

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

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

[196]Los excipientes están comercialmente disponibles en compañías tales como Aldrich Chemical Co., FMC Corp, Bayer, BASF, Alexi Fres, Witco, Mallinckrodt, Rhodia, ISP, y otras.

[197]Ejemplos de clases de excipientes incluyen aglutinantes, amortiguadores, quelantes, agentes de revestimiento, colorantes, agentes formadores de complejos, diluyentes (es decir, rellenos), desintegrantes, emulsionantes, agentes saborizantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, agentes de liberación, tensioactivos, agentes de estabilización, agentes de solubilizantes, endulzantes, agentes espesantes, agentes humectantes, y vehículos.

[198]Los aglutinantes son sustancias usadas para producir adhesión de las partículas en polvo en granulaciones. Ejemplos de aglutinantes incluyen acacia, azúcar compresible, gelatina, sucrosa y sus derivados, maltodextrina, polímeros celulósicos, tales como etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetilcelulosa sodio y metilcelulosa, polímeros acrílicos, tales como copolímero de acrilato amoniometacrilato insoluble, poliácido o copolímero polimetacrílico, povidonas, copovidonas, polivinilalcoholes, ácido algínico, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, goma guar, y polietilen glicol.

[199]Se pueden incluir colorantes en las formulaciones orales para impartir color a la formulación. Ejemplos de colorantes incluyen extracto de piel de uva, polvo rojo de remolacha, beta caroteno, annato, carmín, cúrcuma y paprika. Colorantes adicionales incluyen FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, FD&C Orange No. 5, D&C Red No. 8, caramelo, y óxido férrico.

[200] Los diluyentes pueden potenciar la granulación de formulaciones orales. Ejemplos de diluyentes incluyen celulosa microcristalina, sucrosa, fosfato dicalcio, almidones, lactosa y polioles de menos de 13 átomos de carbono, tales como manitol, xilitol, sorbitol, maltitol y aminoácidos farmacéuticamente aceptables, tales como glicina.

[201] Los desintegrantes también se pueden incluir en las formulaciones orales para facilitar la disolución. Los desintegrantes, incluidos agentes de permeabilización y humedad, son capaces de sacar agua o saliva hacia las formulaciones orales lo que fomenta la disolución desde el interior así como el exterior de las formulaciones orales. Dichos desintegrantes, agentes de permeabilización y humedad, que se pueden usar incluyen almidones, tales como almidón de trigo, almidón de papa, almidones modificados y pregelatinizados de estos, agentes celulósicos, tales como Ac-di-sol, arcillas montmorilonitas, PVP reticulado, endulzantes, bentonita, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, alginatos, glicolato de almidón sódico, gomas, tales como ágar, guar, garrofín, karaya, pectina, arábica, xantano y tragacanto, sílice con alta afinidad por solventes acuosos, tales como sílice coloidal, sílice precipitado, maltodextrinas, beta-ciclodextrinas, polímeros, tales como carbopol, y agentes celulósicos, tales como hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcellulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. La disolución de las formulaciones orales se puede facilitar incluyendo tamaños de partícula relativamente pequeños de los ingredientes usados.

[202] Ejemplos de agentes de dispersión o suspensión incluyen acacia, alginato, dextrán, tragacanto, gelatina, grasas comestibles hidrogenadas, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetil celulosa sódica, jarabe de sorbitol, y gomas naturales sintéticas.

[203] Ejemplos de emulsionantes incluyen acacia y lecitina.

[204] Los saborizantes son compuestos naturales o artificiales usados para impartir un sabor agradable y por lo general olor a las formulaciones orales. Ejemplos de saborizantes incluyen aceites de sabor naturales y sintéticos, aromáticos saborizantes, extractos de plantas, hojas, flores, y frutas y combinaciones de estos. Dichos saborizantes incluyen aceite de anís, aceite de canela, vainilla, vainillina, cocoa, chocolate, sabor natural de chocolate, mentol, uva, aceite de menta, aceite de gaulteria, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas, aceite de casia; aceites cítricos, tales como aceites de limón, naranja, lima y pomelo; y esencias de frutas, que incluyen manzana, pera, durazno, baya, zarzamora, dátil, arándano, kiwi, frutilla, mora, cereza, ciruela, ananá, y damasco. En modalidades particulares, los saborizantes que se pueden usar incluyen extractos de baya natural y sabor de baya mezclado natural, así como ácido cítrico y ácido málico.

[205] Los aglutinantes mejoran el flujo de mezclas en polvo durante la fabricación y minimizan la variación de peso de la formulación oral. Ejemplos de aglutinantes incluyen dióxido de sílice, sílice coloide o evaporado, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, almidón de maíz y talco.

[206] Los lubricantes son sustancias usadas en formulaciones orales que reducen la fricción durante la compresión de la formulación. Ejemplos de lubricantes incluyen ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, talco, aceites minerales y vegetales, ácido benzoico, poli(etilen glicol), gliceril behenato, estearil fumarato, y lauril sulfato de sodio.

[207] Ejemplos de conservantes incluyen p-hidroxibenzoatos de metilo, p-hidroxibenzoatos de propilo, y ácido sórbico.

[208] Ejemplos de endulzantes incluyen espartamo, dextrosa, fructosa, jarabe de maíz alto en fructosa, maltodextrina, monoamonio glicirrhizinato, neohesperidina dihidrocalcona, potasio acesulfamo, sacarina sódica, estevia, sucralosa, y sucrosa.

[209] Las modalidades particulares incluyen formulaciones que se pueden tragar. Las formulaciones que se pueden tragar son las que no se disuelven rápidamente cuando se colocan en la boca y se pueden tragar enteras sin masticar o sin causar molestia. La patente estadounidense n.º 5,215,754 y 4,374,082 describe métodos para preparar formulaciones que se pueden tragar. En modalidades particulares, las formulaciones que se pueden tragar pueden tener una forma que no contiene bordes filosos y un revestimiento exterior sustancialmente sin burbujas, uniforme y suave.

[210] Para preparar formulaciones que se pueden tragar, cada uno de los ingredientes se puede combinar bien mezclado con un portador adecuado de acuerdo con las técnicas convencionales de fabricación de compuestos. En modalidades particulares de las formulaciones que se pueden tragar, la superficie de las formulaciones puede estar revestida con una película polimérica. Dicho revestimiento de película tiene varios efectos beneficiosos. Primero, reduce la adhesión de las formulaciones a la superficie interna de la boca, aumentando así la capacidad del sujeto de tragar las formulaciones. Segundo, la película puede ayudar a enmascarar el sabor desagradable de determinados ingredientes. Tercero, el revestimiento de película puede proteger las formulaciones contra degradación atmosférica. Las películas poliméricas que se pueden usar en la preparación de formulaciones que se pueden tragar incluyen polímeros de vinilo tales como polivinilpirrolidona, polivinil alcohol y acetato, celulósicos tales como metil y etil celulosa, hidroxietil celulosa e hidroxilpropil metilcelulosa, acrilatos y metacrilatos, copolímeros tales como los tipos de ácido vinil-maleico y ácido estiren-maleico, y gomas y resinas naturales tales como

zein, gelatina, laca y acacia.

[211]En modalidades particulares, las formulaciones orales pueden incluir formulaciones masticables. Las formulaciones masticables son las que tienen un gusto y textura en la boca agradable, son relativamente suaves y se rompen fácilmente en pedazos más pequeños y comienzan a disolverse después de masticarse de modo que se puedan tragar sustancialmente como una solución.

[212]La patente estadounidense n.º 6,495,177 describe métodos para preparar formulaciones masticables con mejor textura en la boca. La patente estadounidense n.º 5,965,162, describe kits y métodos para preparar unidades comestibles que se desintegran rápidamente en la boca, especialmente cuando se mastican.

[213]Para crear formulaciones masticables, se deben incluir determinados ingredientes para lograr los atributos recién descritos. Por ejemplo, las formulaciones masticables deberían incluir ingredientes que crean un sabor y textura en la boca agradables y fomentan la blandura relativa y la disolubilidad en la boca. La siguiente descripción describe ingredientes que pueden ayudar a lograr estas características.

[214]Azúcares tales como azúcar blanca, jarabe de trigo, sorbitol (solución), maltitol (jarabe), oligosacárido, isomaltooligosacárido, sucrosa, fructosa, lactosa, glucosa, licasina, xilitol, lactitol, eritritol, manitol, isomaltosa, dextrosa, polidextrosa, dextrina, celulosa compresible, miel compresible, molasas compresibles y mezclas de estos se pueden agregar para mejorar la textura en la boca y la palatabilidad. El fondant o gomas tales como gelatina, ágar, goma arábica, goma guar, y carragenina se pueden agregar para mejorar la masticabilidad de las formulaciones. Los materiales grasos que se pueden usar incluyen aceites vegetales (que incluyen aceite de palmiste, aceite de palmiste hidrogenado, aceite hidrogenado de germen de maíz, aceite hidrogenado de ricino, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de oleína de palma, y aceite de estearina de palma), aceites animales (que incluyen aceite refinado y manteca de cerdo refinada cuyos intervalos de puntos de fusión son de 30° a 42° C), grasa de cacao, margarina, manteca, y grasa.

[215]Alquil polisiloxanos (polímeros comercialmente disponibles que se venden en una variedad de intervalos de peso molecular y con una variedad de diferentes patrones de sustitución) también se pueden usar para potenciar la textura, la textura en la boca, o ambas formulaciones masticables. "Potenciar la textura" se refiere a que el alquil polisiloxano mejora uno o más de la rigidez, fragilidad, y masticabilidad de la formulación masticable, con relación a la misma preparación que carece del alquil polisiloxano. "Potenciar la textura en la boca" se refiere a que el alquil polisiloxano reduce la textura arenosa de la formulación masticable una vez que se licúa

en la boca, con relación a la misma preparación que carece del alquil polisiloxano.

[216] Los alquil polisiloxanos generalmente incluyen una estructura polimérica que contiene oxígeno y sílice con uno o más grupos alquilo colgantes de los átomos de sílice de la estructura. Dependiendo de su nivel, pueden incluir además gel de sílice. Los alquil polisiloxanos son generalmente aceites viscosos. Ejemplos de alquil polisiloxanos que se pueden usar en formulaciones que se pueden tragar, masticar o disolver incluyen monoalquil o dialquilpolisiloxanos, donde el grupo alquilo se selecciona independientemente en cada aparición de un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo fenilo. Un alquil polisiloxano específico que se puede usar es dimetil polisiloxano (generalmente denominado simeticona). Más específicamente, se puede usar una preparación de simeticona granular denominada simeticona GS. Simeticona GS es una preparación que contiene 30% simeticona USP. Simeticona USP contiene no menos de 90,5% en peso (CH₃)₃--Si{OSi(CH₃)₂}CH₃ mezclado con 4,0% a 7,0% en peso de SiO₂.

[217] Para evitar la pegajosidad que puede aparecer en algunas formulaciones masticables y facilitar la conversión de los ingredientes activos en emulsión o suspensión al ser tomados, las formulaciones, además pueden incluir emulsionantes tales como éster del ácido graso glicerina, monoestearato de sorbitán, éster del ácido graso sucrosa, lecitina y mezclas de estos. En modalidades particulares, uno o más de dichos emulsionantes pueden estar presentes en una cantidad de 0,01% a 5,0%, en peso de las formulaciones orales. Si el nivel del emulsionante es menor o mayor, en modalidades particulares, una emulsificación no se puede realizar o el valor de cera aumentará.

[218] Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otros vehículos adecuados antes del uso.

[219] Además de los descritos anteriormente, cualquier relleno y excipiente adecuados se pueden usar en la preparación de formulaciones que se pueden tragar, masticar y/o disolver o cualquier otra formulación oral descrita en la presente siempre que sea conforme a los objetivos descritos.

[220] Las formulaciones orales también incluyen comestibles. Comestibles se refieren a cualquier producto que se puede consumir como una comida o bebida. En algunos casos, los comestibles se pueden realizar por infusión de la formulación proporcionada en la presente en un alimento. Ejemplos de alimentos comestibles para el uso apropiado incluyen caramelo, una barra de caramelo, pan, un pastelito, torta, queso, chocolate, cocoa, una galleta, caramelo gomoso, un chupetín, una menta, un pastel, mantequilla de maní, pop, una barra de proteínas, tortas de arroz, yogurt, etc. Mientras que técnicamente no sean comestibles, los chicles también se pueden usar.

Ejemplos de bebidas comestibles incluyen cerveza, jugo, leche saborizada, agua saborizada, licor, leche, ponche, un batido, soda, té y agua. En modalidades particulares, los comestibles se hacen combinando una formulación de cannabinoide/portador sintético con ingredientes usados para hacer un comestible. Ejemplos incluyen mantecas y aceites. Ejemplos de aceites incluyen aceite de coco, aceite de semilla de uva, aceite de oliva, aceite de palmiste, aceite de semilla de papaya, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de brote de trigo, aceite de germen de trigo o cualquier combinación de estos.

[221]Formulaciones orales se pueden empaquetar o envolver individualmente como unidades múltiples en uno o más paquetes, latas, frascos, blíster o botellas de cualquier tamaño. Las dosis tienen el tamaño para proporcionar cantidades terapéuticamente eficaces.

[222]Información adicional se puede encontrar en WADE & WALLER, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (2a ed. 1994) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a Ed. Mack Printing Company, 1990. Además, formulaciones se pueden preparar para cumplir con las normas de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general, y pureza como lo requiere la U.S. FDA y/u otros organismos reguladores extranjeros relevantes.

[223]Modalidad particulares incluyen una capa de inicio rápido que incluye materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos, un relleno, un agente desintegrante, y un aditivo; y un componente de acción continuada que incluye materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos, un relleno, un agente desintegrante, matriz controladora de la liberación y un aditivo.

[224]Modalidades particulares incluyen un núcleo de acción continuada, un primer revestimiento entérico de acción continuada y una cubierta de inicio rápido. El núcleo de acción continuada puede incluir materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos, y excipientes, en particular un lubricante, y un aglutinante y/o un relleno y opcionalmente un deslizante.

[225]Las formulaciones de base vegetal descritas en la presente se pueden usar para tratar sujetos (humanos, animales veterinarios (perros, gatos, reptiles, aves, etc.), ganado (caballos, ganado, vacas, cerdos, pollos, etc.), y animales de investigación (monos, ratas, ratones, peces, etc.)). Tratar sujetos incluye proporcionar cantidades terapéuticamente eficaces. Las cantidades terapéuticamente eficaces incluyen aquellas que proporcionan cantidades eficaces, tratamientos profilácticos y/o tratamientos terapéuticos.

[226]Una "cantidad eficaz" es la cantidad de una formulación de ase vegetal necesaria para resultar en un cambio fisiológico deseado en un sujeto. Cantidades eficaces por lo general se administran con fines de investigación. Las cantidades eficaces representativas descritas en la presente pueden reducir la percepción del dolor en un modelo animal (dolor neuropático, dolor agudo, dolor visceral), estimular el apetito en un modelo animal, reducir convulsiones (por

ejemplo, convulsiones epilépticas) en un modelo animal, revertir la pérdida ósea en un modelo animal, aliviar migraña (vasocontraer los vasos sanguíneos craneanos) en un modelo animal, tratar adicción en un modelo animal, y/o reducir síntomas de asma en un modelo animal.

[227]Un “tratamiento profiláctico” incluye un tratamiento administrado a un sujeto que no muestra signos o síntomas de una enfermedad o deficiencia nutricional, o muestra solo signos o síntomas tempranos de una enfermedad o deficiencia nutricional, de modo que el tratamiento se administre con el fin de disminuir, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar adicionalmente la enfermedad o deficiencia nutricional. Entonces, un tratamiento profiláctico funciona como un tratamiento preventivo contra el desarrollo de enfermedades o deficiencias nutricionales.

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

[229]Como otro ejemplo de un tratamiento profiláctico, una formulación oral descrita en la presente se puede administrar a un sujeto que tiene riesgo de tener un ataque epiléptico. Un tratamiento profiláctico eficaz de un ataque epiléptico ocurre cuando la cantidad de ataques por mes se reduce al menos 10% o en modalidades particulares, 25%.

[230]Como otro ejemplo de un tratamiento profiláctico, una formulación oral descrita en la presente se puede administrar a un sujeto que tiene riesgo de padecer dolor neuropático. Un tratamiento profiláctico eficaz de dolor neuropático ocurre cuando la aparición del dolor neuropático se reduce al menos 10% o en modalidades particulares, 25%, según se mide por una evaluación de dolor objetivo o subjetivo estándar.

[231]Como otro ejemplo de un tratamiento profiláctico, una formulación oral descrita en la presente se puede administrar a un sujeto que tiene riesgo de desarrollar dolor intercurrente. Un tratamiento profiláctico eficaz de dolor intercurrente ocurre cuando la aparición del dolor intercurrente se reduce 10% y en modalidades particulares, 25%, según evaluación de dolor objetivo o subjetivo estándar.

[232]Como otro ejemplo de un tratamiento profiláctico, una formulación oral descrita en la presente se puede administrar a un sujeto que tiene riesgo de desarrollar náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (CINV). Un tratamiento profiláctico eficaz de CINV ocurre cuando CINV se reduce 10% y en modalidades particulares, 25%, según evaluación de CINV objetivo o subjetivo estándar.

[233]Como un ejemplo de un tratamiento profiláctico de una deficiencia nutricional, una formulación oral descrita en la presente se puede administrar a un sujeto que tiene riesgo de

desarrollar raquitismo por insuficiencia de vitamina C, anemia por insuficiencias de hierro en la dieta, y/o pérdida ósea por insuficiencia de calcio. Un tratamiento profiláctico eficaz de estas afecciones ocurre cuando las afecciones se evitan o retrasan debido a suplementos nutricionales con una formulación oral descrita en la presente.

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

[235]Como un ejemplo de un tratamiento terapéutico, una formulación oral descrita en la presente se puede administrar a un sujeto que tiene una migraña. Un tratamiento terapéutico eficaz de la migraña ocurre cuando la gravedad de la cefalea se reduce o alivia completamente y/o la cefalea se resuelve más rápidamente según una evaluación de cefaleas objetiva o subjetiva estándar.

[236]Otro ejemplo de un tratamiento terapéutico incluye administración de una formulación oral descrita en la presente a un sujeto que experimenta CINV. Un tratamiento terapéutico de CINV ocurre cuando los vómitos se reducen o cesan (o cesan más rápidamente) y las náuseas alivian según la evaluación de CINV objetiva o subjetiva estándar.

[237]Otro ejemplo de un tratamiento terapéutico incluye administración de una formulación oral descrita a un sujeto que tiene osteoporosis. Un tratamiento terapéutico eficaz de osteoporosis ocurre cuando la densidad ósea aumentó 10% y en modalidades particulares, 25%.

[238]Otro ejemplo de un tratamiento terapéutico incluye administración de una formulación oral descrita en la presente a un sujeto que tiene ansiedad. Un tratamiento terapéutico eficaz de ansiedad ocurre cuando la gravedad de la ansiedad se reduce o alivia completamente y/o más rápidamente según una evaluación de ansiedad objetiva o subjetiva estándar.

[239]Otro ejemplo de un tratamiento terapéutico incluye administración de una formulación oral descrita en la presente a un sujeto que tiene esclerosis múltiple. Un tratamiento terapéutico eficaz de esclerosis múltiple ocurre cuando la valoración en una prueba de caminata estándar aumenta 10% y en modalidades particulares, 25%.

[240]Como un ejemplo de un tratamiento terapéutico de una deficiencia nutricional, una formulación oral descrita en la presente se puede administrar a un sujeto que tiene raquitismo por insuficiencia de vitamina C, anemia por insuficiencias de hierro en la dieta, y/o pérdida ósea por insuficiencia de calcio. Un tratamiento terapéutico eficaz de estas afecciones ocurre cuando las afecciones se reducen o resuelven debido a suplementos nutricionales con una formulación oral descrita en la presente.

[241]Los tratamientos terapéuticos se pueden distinguir de cantidades eficaces en función de la

presencia o ausencia de un componente de investigación a la administración. Como entenderá un experto en la técnica, sin embargo, en ensayos clínicos humanos pueden superponerse cantidades eficaces, tratamientos profilácticos y tratamientos terapéuticos.

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

[243]La cantidad de dosis real administrada a un sujeto particular se puede determinar por el sujeto, médico, veterinario o investigador tomando en cuenta parámetros tales como factores físicos, fisiológicos y psicológicos que incluyen diana, peso corporal, afección, intervenciones terapéuticas anteriores o simultáneas, y/o idiopatía del sujeto.

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

[245]En modalidades particulares, dosis útiles incluyen peso de materia vegetal o cannabinoide sintético por peso corporal de un sujeto. En modalidades particulares, dosis útiles pueden variar de 0,1 mg/kg a 100 mg/kg o de 0,5 mg/kg a 50 mg/kg. En modalidades particulares, dosis útiles incluyen 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, o más de materia vegetal o cannabinoide sintético por peso corporal de un sujeto.

[246]En modalidades particulares, dosis útiles incluyen peso de portador (por ejemplo, SNAC) por peso corporal de un sujeto. En modalidades particulares, dosis útiles pueden variar de 0,1 mg/kg a 100 mg/kg o de 0,5 mg/kg a 50 mg/kg. En modalidades particulares, dosis útiles incluyen 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 65 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 80 mg/kg, 85 mg/kg, 90 mg/kg, 95 mg/kg, 100 mg/kg, o más de portador por peso corporal de un sujeto.

[247]En modalidades particulares, el volumen total de dosis puede variar de 0,25 mL a 30 mL o de 0,5 mL a 20 mL. En modalidades particulares, un volumen total de dosis puede incluir 0,1 mL, 0,2 mL, 0,3 mL, 0,4 mL, 0,5 mL, 0,6 mL, 0,7 mL, 0,8 mL, 0,9 mL, 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL,

6 mL, 7 mL, 8 mL, 9 mL, 10 mL, 11 mL, 12 mL, 13 mL, 14 mL, 15 mL, 16 mL, 17 mL, 18 mL, 19 mL, 20 mL, 21 mL, 22 mL, 23 mL, 24 mL, 25 mL, 26 mL, 27 mL, 28 mL, 29 mL, 30 mL, o más.

[248]La concentración de dosis se puede expresar como peso de materia vegetal (por ejemplo, partes o extractos de plantas) o ingrediente activo por volumen de dosis (por ejemplo, mg de ingrediente farmacéutico activo (API)/ mL). En modalidades particulares, la concentración de dosis puede variar de 1 mg/mL a 100 mg/mL o de 5 mg/mL a 50 mg/mL. En modalidades particulares, una concentración de dosis puede incluir 1 mg/mL, 2 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 10 mg/mL, 11 mg/mL, 12 mg/mL, 13 mg/mL, 14 mg/mL, 15 mg/mL, 16 mg/mL, 17 mg/mL, 18 mg/mL, 19 mg/mL, 20 mg/mL, 21 mg/mL, 22 mg/mL, 23 mg/mL, 24 mg/mL, 25 mg/mL, 30 mg/mL, 35 mg/mL, 40 mg/mL, 45 mg/mL, 50 mg/mL, 55 mg/mL, 60 mg/mL, 65 mg/mL, 70 mg/mL, 75 mg/mL, 80 mg/mL, 85 mg/mL, 90 mg/mL, 95 mg/mL, 100 mg/mL, o más.

[249]La concentración de dosis se puede expresar como peso del portador (por ejemplo, SNAC) por volumen de dosis (por ejemplo, mg de SNAC/ mL). En modalidades particulares, la concentración de dosis puede variar de 1 mg/mL a 500 mg/mL o de 50 mg/mL a 300 mg/mL. En modalidades particulares, una concentración de dosis puede incluir 1 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL, 15 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL, 30 mg/mL, 35 mg/mL, 40 mg/mL, 45 mg/mL, 50 mg/mL, 55 mg/mL, 60 mg/mL, 65 mg/mL, 70 mg/mL, 75 mg/mL, 80 mg/mL, 85 mg/mL, 90 mg/mL, 95 mg/mL, 100 mg/mL, 125 mg/mL, 150 mg/mL, 175 mg/mL, 200 mg/mL, 225 mg/mL, 250 mg/mL, 275 mg/mL, 300 mg/mL, 325 mg/mL, 350 mg/mL, 375 mg/mL, 400 mg/mL, 425 mg/mL, 450 mg/mL, 475 mg/mL, 500 mg/mL, o más.

[250]En modalidades particulares, la relación de portador a materia vegetal (por ejemplo, partes o extractos de plantas) o ingrediente activo (p/p) puede variar de 1:1 a 100:1 o de 1:1 a 20:1. En modalidades particulares, la relación puede incluir 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1, 40:1, 45:1, 50:1, 55:1, 60:1, 65:1, 70:1, 75:1, 80:1, 85:1, 90:1, 95:1, 100:1, o más. En modalidades particulares, la relación puede ser 10:1.

[251]Las cantidades terapéuticamente eficaces se pueden lograr administrando dosis simples o múltiples durante el transcurso de un régimen de tratamiento (por ejemplo, por hora, cada 2 horas, cada 3 horas, cada 4 horas, cada 6 horas, cada 9 horas, cada 12 horas, cada 18 horas, por día, día por medio, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, cada 6 días, por semana, cada 2 semanas, cada 3 semanas, o por mes).

[252]Uno o más agentes activos se pueden administrar simultáneamente o en un período de tiempo seleccionado, tal como un período de tiempo de 10 minutos, 1 hora, 3 horas, 10 horas,

15 horas, 24 horas, o 48 horas o cuando los uno o más agentes activos complementarios se encuentran en un período de tiempo terapéutico relevante clínicamente.

[253] Los ejemplos de modalidades y ejemplos a continuación se incluyen para demostrar modalidades particulares de la descripción. Los expertos en la técnica reconocerán en función de la presente descripción que se pueden realizar muchos cambios en las modalidades específicas descritas en la presente y seguir obteniendo un resultado igual o similar sin alejarse del espíritu y alcance de la descripción.

Ejemplos de modalidades

1. Una formulación oral que incluye (i) un componente de inicio rápido que incluye (a) materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos y (b) un aminoácido graso *N*-acilado o una sal de este; y (ii) un componente de acción continuada que incluye (a) materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos y (b) un sistema de liberación sostenida.
2. Una formulación oral de la modalidad 1 donde el componente de inicio rápido incluye un líquido.
3. Una formulación oral de la modalidad 1 donde el líquido incluye agua, etanol, polietilén glicoles y polivinil alcoholes.
4. Una formulación oral de la modalidad 1 o 2 donde el componente de acción continuada incluye partículas en el líquido.
5. Una formulación oral de la modalidad 4 donde las partículas incluyen una matriz controladora de la liberación, un revestimiento entérico y/o una capa de barrera.
6. Una formulación oral de la modalidad 5 donde las partículas incluyen una matriz controladora de la liberación que se selecciona de polímeros acrílicos, alquilel celulosas, aceites vegetales y ceras.
7. Una formulación oral de la modalidad 5 o 6 que incluye una matriz controladora de la liberación y un revestimiento entérico.
8. Una formulación oral de la modalidad 7 donde el revestimiento entérico se selecciona de polímeros acrílicos, celulosas, polímeros de ftalato y resinas.
9. Una formulación oral de la modalidad 5 o 6 que incluye una matriz controladora de la liberación y una capa de barrera.
10. Una formulación oral de la modalidad 9 donde la capa de barrera se selecciona de polímeros gelificados, geles naturales, polímeros hinchables y geles y polímeros erosionables/de disolución lenta.
11. Una formulación oral de la modalidad 1 donde el componente de acción continuada incluye un líquido rodeado por el componente de inicio rápido.

12. Una formulación oral de la modalidad 11 donde el líquido es un aceite vegetal.
13. Una formulación oral de la modalidad 11 o 12 donde el líquido se encuentra en un tapón de gel.
14. Una formulación oral de la modalidad 13 donde el tapón de gel está revestido con una cubierta de inicio rápido.
15. Una formulación oral de la modalidad 1 en la forma de un comprimido.
16. Una formulación oral de la modalidad 15 donde el componente de inicio rápido del comprimido rodea el componente de acción continuada del comprimido.
17. Una formulación oral de la modalidad 15 o 16 donde el componente de inicio rápido incluye aminoácido graso *N*-acilado o una sal de este, EDTA, ácido cítrico, sales biliares, quitosano, SNAC, NAC, SDS, ácidos grasos de cadena media y acilcarnitinas.
18. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 15-17 donde el componente de acción continuada una matriz controladora de la liberación, un revestimiento entérico y/o una capa de barrera.
19. Una formulación oral de la modalidad 18 donde el componente de acción continuada incluye una matriz controladora de la liberación que se selecciona de polímeros acrílicos, alquil celulosas, aceites vegetales y ceras.
20. Una formulación oral de la modalidad 18 o 19 que incluye una matriz controladora de la liberación y un revestimiento entérico.
21. Una formulación oral de la modalidad 20 donde el revestimiento entérico se selecciona de polímeros acrílicos, celulosas, polímeros de ftalato y resinas.
22. Una formulación oral de la modalidad 20 o 21 que incluye una matriz controladora de la liberación y una capa de barrera.
23. Una formulación oral de la modalidad 22 donde la capa de barrera se selecciona de polímeros gelificados, geles naturales, polímeros hinchables y geles y polímeros erosionables/de disolución lenta.
24. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-23 que incluye un polímero acrílico que se selecciona de uno o más de copolímero de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímero de aminoalquil metacrilato, cianoetil metacrilato, etoxietil metacrilato, copolímero de glicidil metacrilato, copolímero de ácido metacrílico alquilamida, copolímero de metil metacrilato, ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), anhídrido de ácido poli(metacrílico), poli(metil metacrilato), copolímero de poli(metil metacrilato), poliacrilamida, y polimetacrilato, metil metacrilato.
25. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-24 que incluye una alquil celulosa

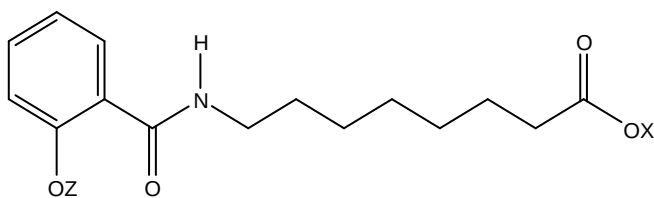
que se selecciona de metil celulosa y/o etil celulosa.

26. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-25 que incluye aceite vegetal seleccionado de uno o más de aceite de sésamo, aceite de palmiste, aceite de palmiste hidrogenado, aceite hidrogenado de germen de trigo, aceite hidrogenado de ricino, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de oleína de palma, y aceite de estearina de palma.
27. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-26 que incluye una cera seleccionada de una o más de cera de abeja, glycowax, cera de ricino y cera de carnauba.
28. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-27, que incluye una celulosa seleccionada de una o más de hidroxialquil celulosa, metil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxipropiletil celulosa, hidroxipropilpropil celulosa, e hidroxipropilbutil celulosa.
29. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-28 que incluye un polímero ftalato seleccionado de uno o más de celulosa acetato hexahidroftalato, celulosa acetato ftalato (CAP), celulosa propionato ftalato, hidroxipropil metilcelulosa hexahidroftalato, hidroxipropil metilcelulosa ftalato (HPMCP), y polivinil acetato ftalato (PVAP).
30. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-29 que incluye una resina seleccionada de una o más de zein, gelatina, laca y acacia.
31. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-30 que incluye un polímero gelificado seleccionado de uno o más de goma guar, azúcar manosa, azúcar galactosa, hidropropil guar, carboximetil guar, carboximetilhidroxipropil guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, xantano, diutano, escleroglucano, poliacrilamida, polivinil alcohol, polietilen glicol, polipropilen glicol, y un polímero de poliacrilato.
32. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-30 que incluye un polímero hinchable que incluye uno o más de ácido poli(acrílico), poli(aquilen óxido), pol(vinil alcohol), poli(vinil pirrolidona), hidrogel de poliuretano, polímero anhídrido maleico, celulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa, dextrano, goma xantano, goma gelan, goma welan, goma ramsan, alginate de sodio, alginato de calcio, quitosán, gelatina, maltodextrina, almidón, copolímeros de injerto de poliacrilonitrilo de almidón hidrolizado, copolímeros de almidón-acrilato-acrilamida.
33. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-30 que incluye un polímero erosionable que incluye uno o más de polietilen óxido, resinas solubles en agua con polietilen

óxido, ésteres de ácido graso glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, metiletil celulosa, carboximetil celulosa, carboximetiletilcelulosa, pululano, polivinil pirrolidona, polivinil alcohol, y polivinil acetato.

34. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-33 que incluye un producto botánico.
35. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-34 donde la materia vegetal deriva de *Calophyllumbrasilense*, *Calophyllumcaledonicurn*, *Calophylluminophyllum*, *Calophyllumsoulattri*, *Uncariatomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricariaarecutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usneabarbata*, *Ligusticumporterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis*, *Krameria triandra*, *Punicagranatum*, *Viburnum plicatum*, *Nicotiana tabacum*, *Duboisiahopwoodii*, *Asclepiassyriaca*, *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis spp*, *Theobroma cacao*, *Capsicum spp.*, *Rauwolfia vomitoria*, *Rauwolfia serpentina*, *Vincaspp.*, *Citrus spp.*, *Rheum rhabarbarum*, *Fagopyrumtataricum*, *Syzygiumaromaticum*, *Lavandulaspp.*, *Menthaspp.*, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* y/o *Acer spp.* o un extracto de estos.
36. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-35 donde la materia vegetal deriva del cannabis.
37. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-36 donde la materia vegetal deriva de *Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis*, o *Cannabis indica*.
38. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-37 que incluye un extracto de cannabis.
39. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-38 que incluye cannabinoides.
40. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-39 que incluye Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabícromeno (CBC), cannabinol (CBN), cannabinodiol (CBDL), cannabíciclol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabícromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), cannabigerol monometil éter (CBGM), ácido cannabínéróico, ácido cannabidíóico (CBDA), variante de Cannabinol propil (CBNV), cannabítriol (CBO), ácido tetrahidrocannabinóico (THCA), ácido tetrahidrocannabivarínico (THCVA), y/o mezclas de estos.
41. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-40 que incluyen curcumina, hipericina, resveratrol, capsaicina, reserpina, vinblastina, hesperidina, naringina, rutina,

- quercitrina, catechina eugenol, limonena, linalool o nicotina.
42. La formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-41 donde los uno o más cannabinoides sintéticos incluyen THC, CBD, CBG, CBC, CBN, CBDL, CBL, CBV, THCV, CBDV), CBCV, CBGV, CBGM, ácido cannabinerólico, CBDA, CBNV, CBO, THCA, THCVA, o mezclas de estos.
43. La formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-42 donde los uno o más cannabinoides sintéticos incluyen un derivado y/o análogo de un cannabinoide sintético de la modalidad 42 o una mezcla de estos.
44. La formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-43 donde los uno o más cannabinoides sintéticos incluyen 3-carbamoil-2-piridona o sus derivados y/o análogos; derivados y/o análogos de pirimidina; carenadiol o sus derivados y/o análogos; ácidos carboxílicos de cannabinoide o sus derivados y/o análogos; pirido[3,2-E][1,2,4]triazolo[4,3-C]pirimidina o sus derivados y/o análogos; tetrahydro-pirazolo[3,4-C] piridina o sus derivados y/o análogos; biciclo[3.1.1]heptan-2-ona cannabinoide o sus derivados y/o análogos; resorcinol o sus derivados y/o análogos; compuestos de dextranbinol o sus derivados y/o análogos; compuestos de amida lípido cannabimimético o sus derivados y/o análogos; nabilona o sus derivados y/o análogos; compuestos de 2-oxoquinolona o sus derivados y/o análogos descritos; o 3,4-diaril-4,5-dihidro-(h)-pirazol-1-carboxamida o sus derivados y/o análogos.
45. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-44 que incluye compuestos de flavonoide, terpenos o terpenoides.
46. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-45 donde el aminoácido graso *N*-acilado incluye uno o más Compuestos I-XXXV (figura 5), o Compuestos a-r (figura 6).
47. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-46 donde el aminoácido graso *N*-acilado incluye monosodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato, disodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato, y ácido *N*-(saliciloil)-8-aminocaprílico.
48. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-47 donde el aminoácido graso *N*-acilado o una sal de este incluye



donde X y Z son independientemente H, un catión monovalente, un catión metálico

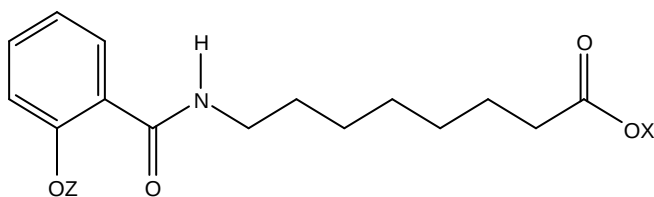
divalente, o un catión orgánico.

49. Una formulación oral de la modalidad 48 donde el catión monovalente incluye sodio o potasio.
50. Una formulación oral de la modalidad 48 o 49 donde el catión metálico incluye calcio o magnesio.
51. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 48-50 donde el catión orgánico incluye amonio o tetrametilamonio.
52. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 48-51 donde X es H.
53. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 48-51 donde X es un catión monovalente que incluye sodio o potasio.
54. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 48-51 donde X es un catión metálico divalente que incluye calcio o magnesio.
55. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 48-51 donde X es un catión orgánico que incluye amonio o tetrametilamonio.
56. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 48-55 donde Z es H.
57. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 48-55 donde Z es un catión monovalente que comprende sodio o potasio.
58. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 48-55 donde Z es un catión divalente que comprende calcio o magnesio.
59. Una formulación oral de la modalidad 48 donde X es H y Z es H.
60. Una formulación oral de la modalidad 48 donde X es H y Z es sodio.
61. Una formulación oral de la modalidad 48 donde X es sodio y Z es sodio.
62. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-61 donde el aminoácido grasoN-acilado proporciona un beneficio de administración.
63. Una formulación oral de la modalidad 63 donde el beneficio de administración es un beneficio de administración dependiente de la dosis.
64. Una formulación oral de la modalidad 63 donde el beneficio de administración dependiente de la dosis es a una dosis de 100-200mg.
65. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 62-64 donde el beneficio de administración incluye uno o más de aumento de absorción de un componente medido de materia vegetal, aumento de biodisponibilidad de un componente medido de materia vegetal, inicio de acción más rápido de un componente medido de materia vegetal, concentraciones de mayor pico de un componente medido de materia vegetal, más rapidez a concentraciones pico de un componente medido de materia vegetal, mayor eficacia terapéutica subjetiva, mayor eficacia terapéutica objetiva, mejor gusto y mejor textura en la boca en comparación

con una formulación oral de control sin el aminoácido graso *N*-acilado.

66. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-65 donde la formulación oral es una formulación oral medicinal.
67. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-65 donde la formulación oral es un suplemento nutricional.
68. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-67 que incluye un tensioactivo, detergente, azona, pirrolidona, glicol o sal biliar.
69. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-66 o 68 que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de la materia vegetal.
70. Una formulación oral de la modalidad 69 donde la cantidad terapéuticamente eficaz trata un síntoma de hipotiroidismo adquirido, gastritis aguda, adicción, ADHD, agorafobia, SIDA, anorexia relacionada con SIDA, alcoholismo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), anquilosis, ansiedad, artritis, síndrome de Asperger, asma, aterosclerosis, autismo, enfermedades autoinmunes, infecciones bacterianas, trastorno bipolar, pérdida ósea, trastornos sanguíneos, lesión cerebral /apoplejía, caquexia, cáncer, síndrome del túnel carpiano, parálisis cerebral, enfermedad de disco cervical, síndrome cervicobraqueal, fatiga crónica, dolor crónico, cefalea en racimos, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, fibrosis quística, depresión, dermatitis, diabetes, distonia, trastornos alimenticios, eccema, epilepsia, fiebre, fibromialgia, gripe, infección fúngica, trastornos gastrointestinales, glaucoma, glioma, enfermedad de Grave, enfermedad cardíaca, hepatitis, herpes, enfermedad de Huntington, hipertensión, impotencia, incontinencia, mortalidad infantil, inflamación, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), insomnio, fibrosis hepática, enfermedad de la vaca loca, menopausia, trastornos metabólicos, cefaleas por migraña, mareos por movimiento, MRSA, esclerosis múltiple (MS), distrofia muscular, lesiones de las mucosas, síndrome de nail patella, náuseas y vómitos asociados con quimioterapia para cáncer, neuroinflamación, adicción a la nicotina, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), dolor, pancreatitis, trastorno de pánico, enfermedad de Parkinson, enfermedad periodontal, neuropatía periférica, dolor del miembro fantasma, alergia a hiedra venenosa, síndrome premenstrual (PMS), miopatía miotónica proximal, trastorno de estrés post-traumático (PTSD), psoriasis, enfermedad de Raynaud, síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, escleroderma, choque séptico, herpes zóster, enfermedad de células falciformes, convulsiones, apnea del sueño, trastornos del sueño, lesiones espinales, estrés, tartamudez, trastorno de la articulación temporomandibular (TMJ), cefaleas por tensión, tinnitus, síndrome de Tourette, recuerdos traumáticos, síndrome consuntivo, y abstinencia.

71. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-70 que incluye vitaminas o minerales.
72. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-70 que incluye vitaminas y minerales.
73. Una formulación oral de la modalidad 71 o 72 donde las vitaminas se seleccionan de una o más de Vitamina A, Vitamina B1, Vitamina B6, Vitamina B12, Vitamina C, Vitamina D, Vitamina E, o Vitamina K.
74. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 71-73 donde los minerales se seleccionan de uno o más de calcio, cromo, yodo, hierro, magnesio, selenio o zinc.
75. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-74 donde la formulación oral se puede tragar o masticar.
76. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-75 donde la formulación oral es líquida o sólida.
77. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-76 donde la formulación oral es una solución, suspensión o atomizador.
78. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-76 donde la formulación oral es un comprimido, cápsula o sachet.
79. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-78 donde la formulación oral está saborizada.
80. Un método para preparar una formulación oral de cannabis con inicio de acción más rápido, donde el método comprende agregar un potenciador de absorción a la formulación oral de cannabis y donde la formulación oral de cannabis tiene un inicio de acción más rápido que una formulación oral de cannabis sin un potenciador de absorción.
81. El método de la modalidad 80, donde el potenciador de absorción es un aminoácido graso *N*-acilado o una sal de este.
82. El método de la modalidad 81, donde el aminoácido graso *N*-acilado o una sal de este comprende



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

83. El método de la modalidad 81 u 82 donde el aminoácido *graso N*-acilado se selecciona de monosodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato, disodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato, y ácido *N*-(saliciloil)-8-aminocaprílico.
84. Un método para tratar un sujeto que lo necesita que incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-66, o 68-79 al sujeto tratando así al sujeto que lo necesita.
85. Un método de la modalidad 84 donde la cantidad terapéuticamente eficaz proporciona una cantidad eficaz, un tratamiento profiláctico y/o un tratamiento terapéutico.
86. Un método para reducir o eliminar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno en un sujeto humano;
donde dicho método incluye administrar una cantidad terapéuticamente de una formulación oral de cualquiera de las modalidades 1-66, o 68-79 al sujeto, así reduciendo o eliminando uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno, y
donde dicha enfermedad o trastorno es hipotiroidismo adquirido, gastritis aguda, agorafobia, anquilosis, artritis, síndrome de Asperger, aterosclerosis, autismo, trastorno bipolar, trastornos hematológicos, caquexia, síndrome del túnel carpiano, parálisis cerebral, enfermedad del disco cervical, síndrome cervicobraquial, síndrome de fatiga crónica, dolor crónico, cefalea en racimos, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, fibrosis quística, depresión, dermatitis, diabetes, distonia, trastornos alimenticios, eczema, epilepsia, fiebre, fibromialgia, gripe, infección fúngica, trastornos gastrointestinales, glaucoma, glioma, enfermedad de Grave, hepatitis, herpes, hipertensión, impotencia, incontinencia, mortalidad infantil, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), insomnio, fibrosis hepática, enfermedad de la vaca loca, menopausia, migrañas, mareo por movimiento, MRSA, distrofia muscular, síndrome uña-rótula, neuroinflamación, adicción a la nicotina, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), osteoporosis, osteopenia, dolor, pancreatitis, trastorno de pánico, enfermedad periodontal, dolor del miembro fantasma, alergia a la hiedra venenosa, síndrome premenstrual (PMS), miopatía miotónica proximal, trastorno de estrés post-traumático (PTSD), enfermedad de Raynaud, síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, escleroderma, choque séptico, herpes zoster), anemia de células falciformes, convulsiones, apnea del sueño, trastornos del sueño, estrés, tartamudeo, trastorno de la articulación temporomandibular (TMJ), cefaleas tensionales, tinnitus, síndrome de Tourette, recuerdos traumáticos, síndrome consuntivo, o abstinencia.

[254]Ejemplos. La forma de dosificación oral de cannabinoides proporciona mejor biodisponibilidad y menor tiempo para iniciar el efecto. Considerando el valor de las afecciones

médicas que se benefician potencialmente de la terapia con cannabis, existe una necesidad insatisfecha considerable de un producto de acción más rápida que proporcione mejor biodisponibilidad en un formato oral. Los productos actuales orales del cannabis incluyen formas de dosificación farmacéutica comestibles y tradicionales que están expuestas a poca biodisponibilidad y tiempo prolongado para el inicio de la acción. La presente descripción se dirige a las carencias de todos los productos del cannabis orales disponibles actualmente para proporcionar un tiempo mejorado para el inicio de la acción y mejor biodisponibilidad.

[255]Ejemplo 1. Ejemplos de formulaciones. Formulación de solución de inicio rápido. Cannabis y uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados se combinan en una mezcla de solvente acuoso/orgánico. La mezcla resultante se agita vigorosamente durante una hora. Si la solución está incompleta, se puede agregar un tensioactivo y se puede seguir agitando para preparar la formulación final.

[256]Formulación de suspensión de inicio rápido. Cannabis y uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados se combinan en agua, una mezcla de solvente acuoso/orgánico o una mezcla de solvente orgánico. La mezcla resultante se puede agitar para efectuar la suspensión.

[257]Formulación de solución de inicio rápido. Cannabis y uno o más agentes potenciadores de absorción se combinan en una mezcla de solvente acuoso/orgánico. La mezcla resultante se agita vigorosamente durante una hora. Si la solución está incompleta, se puede agregar un tensioactivo y se puede seguir agitando para preparar la formulación final.

[258]Formulación de suspensión de inicio rápido. Cannabis y uno o más agentes potenciadores de absorción se combinan en agua, una mezcla de solvente acuoso/orgánico o una mezcla de solvente orgánico. La mezcla resultante se puede agitar para efectuar la suspensión.

[259]Formulación de cápsulas de gelatina de inicio rápido Una formulación de suspensión o formulación de solución se puede rellenar en una cápsula de gelatina para que contenga hasta 1 g de cannabis. La cápsula de gelatina se puede tratar con un revestimiento entérico o se puede usar sin revestimiento.

[260]Formulación de cápsula/comprimido de inicio rápido. La formulación de solución y la formulación de suspensión se puede secar por evaporación, liofilización o secado con pulverización. El producto seco resultante se puede combinar con los excipientes de formación de comprimidos y comprimirse en comprimidos o tabletas para contener hasta 1 g de cannabis. De manera alternativa, el producto seco se puede rellenar en las cápsulas.

[261]Formulación de dosificación sólida de acción continuada/inicio rápido Cannabis y uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados se combinan en una mezcla de solvente acuoso/orgánico o en un proceso de granulación. El solvente se retira y el polvo seco resultante se usa para revestir

un núcleo sólido de cannabis y excipientes. El revestimiento externo proporciona cannabis de inicio rápido y el núcleo interno proporciona cannabis de acción continuada.

[262] Formulación de dosificación sólida de acción continuada/inicio rápido Cannabis y uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados se combinan en una mezcla de solvente acuoso/orgánico o en un proceso de granulación. El solvente se retira y el polvo seco resultante se comprime en un comprimido que forma la medio comprimido compuesto. La otra mitad del comprimido compuesto es un comprimido que comprende cannabis y excipientes. Las dos mitades se juntan para formar un solo comprimido, una mitad proporciona cannabis de inicio rápido y la otra proporciona cannabis de acción continuada.

[263] Formulación de dosificación sólida de acción continuada/inicio rápido Cannabis y uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados se combinan en una mezcla de solvente acuoso/orgánico o en un proceso de granulación. El solvente se retira y el polvo seco resultante se usa para revestir una cápsula de gelatina que contiene cannabis en aceite vegetal. El revestimiento externo proporciona cannabis de inicio rápido y la cápsula de gelatina proporciona cannabis de acción continuada.

[264] Formulación de dosificación líquida de acción continuada/inicio rápido Cannabis y uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados se combinan en una mezcla de solvente acuoso/orgánico. Las partículas sólidas que comprenden cannabis y excipientes se suspenden en la mezcla de solvente acuoso/orgánico. La porción líquida de la formulación proporciona cannabis de inicio rápido y las partículas sólidas suspendidas proporcionan cannabis de acción continuada.

[265] Formulación de dosificación líquida de acción continuada/inicio rápido Cannabis y uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados se combinan en una mezcla de solvente acuoso/orgánico. Las partículas sólidas que comprenden cannabis y excipientes revestidos con una capa de barrera se suspenden en la mezcla de solvente acuoso/orgánico. La porción líquida de la formulación proporciona cannabis de inicio rápido y las partículas sólidas suspendidas con una capa de barrera proporcionan cannabis de acción continuada.

[266] Formulación comestible de acción continuada/inicio rápido Cannabis y uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados se combinan en una mezcla de solvente acuoso/orgánico o en un proceso de granulación. El solvente se retira para dar un polvo seco, cannabis de inicio rápido. Cannabis y uno o más excipientes se combinan en una mezcla de solvente acuoso/orgánico o en un proceso de granulación. El solvente se retira para dar un polvo seco, cannabis de acción continuada. Los polvos secos se combinan en una goma o formato comestible (por ejemplo, dulce, torta).

[267] Cubierta de inicio rápido alrededor de líquido de acción continuada Una cubierta sólida que

se disuelve rápidamente rodea un núcleo líquido de materia vegetal y/o un cannabinoide sintético se disuelve lentamente.

[268]Cubierta de inicio rápido alrededor de líquido de acción continuada Una cubierta de cannabis/SNAC de disolución rápida rodea THC en aceite de sésamo. El aceite de sésamo puede estar dentro de una capa de barrera de la cápsula de gelatina.

[269]Ejemplo 2. Inicio y duración de acción de formulación de cannabis/SNAC administrado oralmente. Este estudio se diseñó para evaluar la utilidad de SNAC permitiendo una forma oral de rápida acción de cannabis.

[270]Selección de participantes. Se buscaron seis participantes para el estudio para que ingirieran formulaciones de cannabis y registrar el inicio, la duración, y la intensidad de la euforia y/o disforia inducida por el cannabis. Los participantes del estudio participaron en dos pruebas separadas: 1) uso de una sustancia de control, que incluye extracto de cannabis líquido disuelto en etanol acuoso, y 2) uso de una sustancia de prueba, que incluye el extracto de cannabis líquido disuelto en etanol acuoso, así como SNAC.

[271]Formulaciones. El concentrado de cannabis seleccionado está comercialmente disponible y se le proporcionó a los participantes en una solución de etanol. El concentrado contiene 8 mg THC por dosis. Se seleccionó porque contiene un alto porcentaje de THC que proporciona un efecto que se puede notar en la “euforia” reportada por el usuario. Etanol acuoso se usó como solvente porque disuelve de forma eficaz el extracto de cannabis así como SNAC.

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

[273]Para el experimento de prueba, cada participante mezcló el concentrado de cannabis con una solución premezclada de etanol acuoso y 200mg SNAC, e inmediatamente tragó la mezcla disuelta.

[274]Tanto para el experimento de control como para el experimento de prueba, cada participante registró la hora de la administración de dosis, la hora del inicio de la euforia y/o disforia, y el nivel observado de euforia y/o disforia en intervalos de quince minutos durante cinco horas luego de la administración de la dosis de cannabis. Se reportaron euforia y disforia usando un valor de escala en un intervalo de 1-10. La Tabla 1 muestra descripciones de niveles de euforia y disforia para cada valor de escala.

Tabla 1: Valores de escala para reportar euforia y disforia

Valor de escala	Descripción
0	No se observa efecto
1-2	Se observa efecto leve; posiblemente psicológico

3-4	Efecto definitivo pero leve
5-6	Efecto definitivo sustancial
7-8	Efecto fuerte
9-10	Efecto intenso

[275]Resultados. Los resultados que se muestran a continuación son los valores de escala promedio obtenidos para todos los seis participantes (también se muestran en las figuras 7A y 7B).

Tabla 2: Experimento de control (n=6)

Hora real	Tiempo para iniciar	“Euforia” observada	“Disforia” observada
12:00	0:00	(0 – 10)	(0 – 10)
12:15	0:15	0,17	0,00
12:30	0:30	0,50	0,00
12:45	0:45	0,83	0,17
13:00	1:00	1,33	0,17
13:15	1:15	1,67	0,50
13:30	1:30	1,83	0,67
13:45	1:45	1,83	0,83
14:00	2:00	2,00	0,50
14:15	2:15	2,17	0,50
14:30	2:30	1,83	0,33
14:45	2:45	1,67	0,33
15:00	3:00	2,17	0,33
15:15	3:15	1,33	0,17
15:30	3:30	1,17	0,00
15:45	3:45	1,00	0,00
16:00	4:00	1,00	0,00
16:15	4:15	0,83	0,00
16:30	4:30	0,67	0,00
16:45	4:45	0,50	0,00
17:00	5:00	0,17	0,00

Tabla 3: Experimento de prueba (n=6)

Hora real	Tiempo para iniciar	“Euforia” observada	“Disforia” observada
12:00	0:00	(0 – 10)	(0 – 10)
12:03	0:03	3,83	0,67
12:15	0:15	3,83	0,67
12:30	0:30	4,67	0,83
12:45	0:45	4,33	0,50
13:00	1:00	4,33	0,50
13:15	1:15	3,67	0,67
13:30	1:30	2,00	0,17
13:45	1:45	1,83	0,17
14:00	2:00	1,83	0,00
14:15	2:15	1,67	0,00
14:30	2:30	1,83	0,00
14:45	2:45	1,50	0,00
15:00	3:00	1,33	0,17
15:15	3:15	1,33	0,17
15:30	3:30	1,50	1,00
15:45	3:45	1,33	0,00
16:00	4:00	0,50	0,00
16:15	4:15	0,17	0,00
16:30	4:30	0,17	0,00
16:45	4:45	0,00	0,00
17:00	5:00	0,00	0,00

[276]Inicio: Los seis participantes reportaron euforia en los cinco minutos posteriores a la ingesta de la formulación de cannabis/SNAC (prueba), y la hora de inicio varía entre dos y cinco minutos. Por el contrario, el primer período de tiempo de euforia reportado por los participantes después de la ingesta de la formulación solo de cannabis (control) fue quince minutos luego de la ingesta, y la hora de inicio varía entre quince minutos y una hora, quince minutos (véase figuras 8A-8F para resultados individuales de los participantes). Quince minutos después de la ingesta, el valor de escala de euforia reportado promedio fue 3,8 para la formulación de cannabis/SNAC (prueba). Por el contrario, quince minutos después de la ingesta de la formulación solo de cannabis

(control), el valor de escala de euforia reportado promedio fue 0,17 (véase figuras 7A, 7B para promedios en cada período de tiempo).

[277]Intensidad: El valor de escala de euforia pico promedio después de la ingesta de la formulación de cannabis/SNAC (prueba) fue 4,7, que ocurrió treinta minutos después de la ingesta. Por el contrario, el valor de escala de euforia promedio mayor después de la ingesta de la formulación solo de cannabis (control) fue 2,2, que fue en el período de tiempo de dos horas, quince minutos (véase figuras 7A, 7B). Entonces, la ingesta de la formulación de cannabis/SNAC llevó a una mayor intensidad pico de euforia, que ocurrió un promedio de una hora y cuarenta y cinco minutos más rápido que cuando se ingirió la formulación solo de cannabis. La intensidad de disforia observada fue mínima tanto para la prueba como para el Control, con un valor de escala promedio pico de 0,83 para ambos experimentos.

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

[279]En suma, agregar un potenciador de absorción, tal como SNAC, en una formulación de dosificación oral de cannabis proporciona un inicio más rápido de acción y mayor intensidad de acción a un nivel de actividad pico del cannabis. Además, el potenciador de absorción no tiene efecto sobre la duración de acción del cannabis.

[280]Ejemplo 3. Inicio y duración de la acción de una formulación de cannabis/SNAC administrada oralmente a una dosis baja de SNAC. Este estudio se diseñó para evaluar la utilidad de SNAC para permitir una forma oral de cannabis de rápida acción a una dosis baja.

[281]Selección de participantes. Se reclutaron tres participantes del estudio para ingerir formulaciones de cannabis y registrar el inicio, la duración y la intensidad de la euforia y/o disforia inducida por el cannabis. Los participantes del estudio formaron parte de dos pruebas separadas: 1) uso de una sustancia de control, que incluía un extracto de cannabis líquido disuelto en etanol acuoso y 2) uso de una sustancia de prueba, que incluía el extracto de cannabis líquido disuelto en etanol acuoso, así como SNAC.

[282]Formulaciones. El concentrado de cannabis seleccionado está comercialmente disponible y se proporcionó a los participantes en una solución de etanol. El concentrado contiene 8 mg de THC por dosis. Se seleccionó debido a que contiene un alto porcentaje de THC, que proporciona un efecto detectable de “euforia” informada por el usuario. Se usó etanol acuoso como solvente debido a que disuelve el extracto de cannabis de manera eficaz, así como SNAC.

[283]Métodos. Para el experimento de control, cada participante mezcló el concentrado de cannabis con 15 ml (una cucharada) de etanol acuoso y tragó inmediatamente la mezcla.

[284]Para el experimento de prueba, cada participante mezcló el concentrado de cannabis con

una solución mezclada previamente de etanol acuoso y 100 mg de SNAC y tragó inmediatamente la mezcla disuelta.

[285] Tanto para el experimento de control como para el experimento de prueba, cada participante registró el tiempo de la administración de la dosis, el tiempo del inicio de la euforia y/o disforia y el nivel observado de euforia y/o disforia en intervalos de quince minutos durante cinco horas después de la administración de la dosis de cannabis. La euforia y la disforia se informaron usando un valor de escala, en un intervalo de 1-10. La Tabla 1 muestra descripciones de niveles de euforia y disforia para cada valor de escala.

[286] Resultados. Los resultados se combinan con los datos del Ejemplo 2 y se informan para todos los participantes en la Figura 9.

[287] Inicio: Los tres participantes informaron euforia a los cinco minutos de ingerir la formulación de cannabis/SNAC (Prueba) y el tiempo de inicio varió entre dos y cinco minutos. Por el contrario, el primer punto de tiempo de la euforia informado por los participantes luego de ingerir la formulación solo de cannabis (Control) fue quince minutos después de la ingesta y el tiempo de inicio varió entre quince minutos y una hora, quince minutos. A los quince minutos después de la ingesta, el valor de escala de euforia promedio informado fue 3,0 para la formulación de cannabis/SNAC (Prueba). Por el contrario, a los quince minutos después de la ingesta de la formulación solo de cannabis (Control), el valor de escala de euforia promedio informado fue 0,25.

[288] Intensidad: El valor de escala de euforia pico promedio luego de la ingesta de la formulación de cannabis/SNAC (Prueba) fue 3,4, que ocurrió treinta minutos después de la ingesta. Por el contrario, el valor de escala de euforia promedio más alto después de la ingesta de la formulación solo de cannabis (Control) fue 2,2, que fue en el punto de tiempo de dos horas, quince minutos. En comparación con el Ejemplo 2 donde la dosis de SNAC fue de 200 mg, los participantes del Ejemplo 3 ingirieron solo 100 mg de SNAC combinado con la misma cantidad de cannabis usada en el Ejemplo 2. Esta cantidad reducida de SNAC resultó en un efecto de cannabis reducido, lo que demuestra una clara relación de respuesta a la dosis entre el efecto observado del cannabis (euforia) y la dosis de SNAC. Conforme al Ejemplo 2, la ingesta de la formulación de cannabis/SNAC llevó a una intensidad de euforia pico mayor, que ocurrió en un promedio de una hora y cuarenta y cinco minutos más rápido que cuando se ingirió la formulación solo de cannabis.

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

[290] En resumen, agregar un potenciador de la absorción, tal como SNAC, en una formulación

de dosificación oral de cannabis proporciona un inicio de acción más rápido y una intensidad de acción mayor en un nivel de actividad de cannabis pico. Además, el potenciador de la absorción no tiene efecto sobre la duración de la acción del cannabis. La cantidad variable de SNAC produce una clara relación de respuesta a la dosis entre el efecto observado del cannabis (euforia) y la dosis de SNAC.

[291]Ejemplo 4. Respuesta del grupo de administración por inhalación y el de administración oral (Figura 10). Comparación de la respuesta farmacodinámica al cannabis inhalado y oral medida como euforia informada por el sujeto. Tanto los grupos de administración oral como de administración inhalada informaron un efecto de tiempo hasta alcanzar el pico similar (15-30 minutos). Esto es muy sorprendente debido a que el cannabis oral se caracteriza tradicionalmente por un efecto de tiempo hasta alcanzar el pico muy lento (hasta 4 horas).

[292]Ejemplo 5. Resumen de estudio de farmacocinética (PK) de cannabis/SNAC oral en ratas. El estudio se diseñó para caracterizar el perfil de farmacocinética del extracto de cannabis que contiene THC/CBD al 56 % en una relación 1:1 (en peso) con y sin el excipiente, SNAC, luego de una única administración por sonda oral a ratas. En este estudio, se evaluaron dos dosis de cannabis y SNAC y dos relaciones de cannabis a SNAC. El diseño experimental se presenta en la Tabla 4 que figura a continuación.

Tabla 4: diseño experimental.

Números de grupos	Designación de grupo	Extracto ¹ Nivel de dosis (mg/kg)	SNAC Nivel de dosis (mg/kg)	Volumen de dosis (mL/kg)	Concentración de dosis ² (mg API/mL)	Concentración de dosis ³ (mg SNAC/mL)	Cantidad de machos
1	Control de excipiente	0	500	2	0	250	6
2	Control de cannabis	25	0	2	12,5	0	6
3	Dosis baja	25	250	2	12,5	125	6
4	Dosis media	25	500	2	12,5	250	6
5	Dosis alta	50	500	2	25	250	6

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

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

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

[293]Métodos. Los animales se dosificaron el Día 1 y se recogió una serie de muestras de sangre durante un período de 4 horas después de la dosis para la evolución farmacocinética. Los animales se sometieron a eutanasia luego de recoger su última muestra de sangre.

[294]Resultados. Luego de una única administración oral de extracto de cannabis que contiene THC/CBD en una relación 1:1 combinado con el excipiente potenciador de la absorción (SNAC) a 25 mg de extracto/kg y 250 mg de SNAC/kg (Grupo 3), 25 mg de extracto/kg y 500 mg de SNAC/kg (Grupo 4) o 50 mg de extracto/kg y 500 mg de SNAC/kg (Grupo 5), la concentración máxima promedio C_{max} varió de 31,7 a 159,3 ng/mL para CBD y de 111,5 a 546,17 ng/mL para THC. El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima promedio en plasma (T_{max}) varió de 0,25 a 1 hora después de la dosis para CBD y se alcanzó 1 hora después de la dosis para los grupos de dosis baja y media y 2 horas después de la dosis para el grupo de dosis alta para THC. El $AUC_{0-Tlast}$ varió de 13,17 a 382,14 hr*ng/mL para CBD y de 170,64 a 1256,49 hr*ng/mL para THC.

[295]En el intervalo de dosis evaluado, C_{max} y $AUC_{0-Tlast}$, para THC fueron mayores que para CBD. Al administrar la misma dosis de extracto de cannabis (THC/CBD) (25 mg/kg de dosis de cannabinoides total; 12,5 mg/kg de THC/12,5 mg/kg de CBD) con y sin SNAC, para THC, se observó un aumento de C_{max} de 1,4 veces en contraste con cannabis solo en dosis de SNAC de 250 o 500 mg/kg. El AUC fue 1,1 veces mayor en el grupo de 250 mg/kg de SNAC pero menor en el grupo de 500 mg/kg de SNAC, en comparación con el grupo solo de cannabis. Para CBD, se observaron aumentos de 2,9 veces y 2,8 veces en C_{max} en comparación con cannabis solo en dosis de SNAC de 250 o 500 mg/kg. AUC fue menor en ambos grupos, en comparación con el grupo de cannabis solo. Aumentar las dosis tanto de cannabis como de SNAC 2 veces hasta 500 mg/kg de SNAC y 50 mg/kg de extracto de cannabis (25 mg/kg de THC/25 mg/kg de CBD), resultó en un aumento de 14,2 veces en el C_{max} de CBD y un aumento de 6,9 veces en el C_{max} de THC. $AUC_{0-Tlast}$ para CBD y THC, aumentaron 22,1 veces y 6,3 veces, respectivamente (Figura 11 y Figura 12).

[296]En el intervalo de dosis evaluado, C_{max} y $AUC_{0-Tlast}$ para THC fueron mayores que para CBD. Al administrar la misma dosis de extracto de cannabis (THC/CBD) en presencia de SNAC (250 mg/kg o 500 mg/kg), C_{max} tanto de THC como de CBD aumentaron 1,4 veces y 2,8 veces, respectivamente, en comparación con el grupo solo de cannabis. $AUC_{0-Tlast}$ fueron comparables. Esta observación sugiere que una relación de cannabis a SNAC de 10:1 facilita un aumento de C_{max} pero aumentar la relación a 20:1 no proporciona beneficio adicional. Aumentar tanto las dosis de cannabis como de SNAC en 2 veces resultó en aumentos de C_{max} para THC y CBD de 6,9 veces y 14,2 veces, respectivamente, en comparación con el grupo solo de cannabis. $AUC_{0-Tlast}$ para THC y CBD aumentó 6,3 veces y 22,1 veces, respectivamente, en contraste con el grupo solo de cannabis. Este es un aumento mayor del esperado en función de la respuesta a la dosis casi lineal que se observó para el cannabis oral (Information for Health Care Providers – Cannabis and the Cannabinoids; Health Canada febrero de 2013). En total, estos datos sugieren que SNAC

mejora la absorción del cannabis cuando se administra a ratas por sonda oral.

[297]Ejemplo 6. Inicio y duración de la acción de una composición de cannabis/NAC administrada oralmente. Este estudio se diseñó para evaluar la utilidad de la forma ácida de SNAC, ácido *N*-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprílico (NAC), para permitir la forma oral de rápida acción de cannabis.

[298]Participante del estudio. Se reclutó un participante del estudio para ingerir composiciones de cannabis y registrar el inicio, la duración y la intensidad de la euforia y/o disforia inducida por el cannabis. El participante del estudio formó parte de dos pruebas separadas: 1) uso de una sustancia de control, que incluía aceite de concentrado de cannabis en una mezcla de extractos de hierbas disuelta en etanol acuoso y 2) uso de una sustancia de prueba, que incluía el aceite de concentrado de cannabis en una mezcla de extractos de hierbas disuelta en etanol acuoso, así como NAC.

[299]Formulaciones. El aceite de concentrado de cannabis seleccionado está comercialmente disponible en una cápsula y los contenidos de la cápsula se proporcionaron al participante en una solución de etanol. Una cápsula contiene 9 mg de CBD, 7,7 mg de THC, mezcla de extractos de hierbas (corteza de Magnolia, Ashwagandha, Astragalus) y ácido esteárico (de aceite vegetal) y la potencia establecida por cápsula es: 9,0 mg de CBD, 0,0 mg de THCA y 7,6 mg de THC. La formulación se seleccionó debido a que proporciona un efecto perceptible en la “euforia” informada por el usuario y el contenido de CBD debería mejorar los efectos disfóricos si la Prueba 2 proporciona una dosis muy alta de cannabinoides.

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

[301]Para el experimento de Prueba, el participante mezcló el concentrado de cannabis con 5 ml de una solución mezclada previamente de etanol acuoso y 100 mg de NAC y tragó inmediatamente la mezcla disuelta.

[302]Tanto para el experimento de Control como para el experimento de Prueba, el participante registró el tiempo de la administración de la dosis, el tiempo del inicio de la euforia y/o disforia y el nivel observado de euforia y/o disforia en intervalos de quince minutos durante cinco horas después de la administración de la dosis de cannabis. La euforia y la disforia se informaron usando un valor de escala, en un intervalo de 1-5. La Tabla 5 muestra descripciones de niveles de euforia y disforia para cada valor de escala.

Tabla 5: Valores de escala para informar euforia y disforia

Valor de escala	Descripción
0	No se observó efecto
1	Efecto observado leve; posiblemente psicológico

2	Efecto definitivo pero leve
3	Efecto sustancial definitivo
4	Efecto fuerte
5	Efecto intenso

[303]Resultados. Los resultados mostrados a continuación son valores de escala obtenidos para el participante en el experimento de control (Tabla 6) y en el experimento de prueba (Tabla 7). Los valores se grafican en la Figura 13.

Tabla 6: Experimento de control (n=1)

Tiempo real	Tiempo de inicio	“Euforia” observada	“Disforia” observada
11:13 AM	0:00 AM	(0-5)	(0-5)
11:28 AM	:15	0	0
11:43 AM	:30	1	0
11:58 AM	:45	2	0
12:13 AM	1:00 AM	2	0
12:28 AM	1:15 AM	3	1
12:43 AM	1:30 AM	3	1
12:58 AM	1:45 AM	3	1
13:13 AM	2:00 AM	4	1
13:28 AM	2:15 AM	4	1
13:43 AM	2:30 AM	4	1
13:58 AM	2:45 AM	3	0
14:13 AM	3:00 AM	3	0
14:28 AM	3:15 AM	3	0
14:43 AM	3:30 AM	2	0
14:58 AM	3:45 AM	2	0
15:13 AM	4:00 AM	2	0
15:28 AM	4:15 AM	1	0
15:43 AM	4:30 AM	1	0
15:58 AM	4:45 AM	0	0
16:13 AM	5:00 AM	0	0

Tabla 7: Experimento de prueba (n=1)

Tiempo real	Tiempo de inicio	“Euforia” observada	“Disforia” observada
11:20 AM	0:00 AM	(0-5)	(0-5)
11:24 AM	:04	1	0
11:26 AM	:06	2	0
11:35 AM	:15	3	1
11:50 AM	:30	4	0
12:05 AM	:45	4	0
12:20 AM	1:00 AM	4	0
12:35 AM	1:15 AM	4	0
12:50 AM	1:30 AM	3	0
13:05 AM	1:45 AM	3	0
13:20 AM	2:00 AM	3	0
13:35 AM	2:15 AM	2	0

Tiempo real	Tiempo de inicio	"Euforia" observada	"Disforia" observada
11:20 AM	0:00 AM	(0-5)	(0-5)
13:50 AM	2:30 AM	2	0
14:05 AM	2:45 AM	2	0
14:20 AM	3:00 AM	1	0
14:35 AM	3:15 AM	1	0
14:50 AM	3:30*	0	0

*Experimento finalizó

[304]Inicio: El participante informó euforia a los seis minutos de ingerir la formulación de cannabis/NAC (Prueba, Tabla 7 y Figura 13). Por el contrario, el primer punto de tiempo de la euforia informada por el participante después de la ingesta de la formulación solo de cannabis (Control, Tabla 6 y Figura 13) fue de cuarenta y cinco minutos después de la ingesta. A los treinta minutos después de la ingesta, el participante informó euforia fuerte (valor de escala de 4) para la formulación de cannabis/NAC. Por el contrario, treinta minutos después de la ingesta de la formulación solo de cannabis, el participante solo observó un efecto leve que fue posiblemente psicológico (valor de escala de 1).

[305]Intensidad: El valor de escala de euforia pico luego de la ingesta tanto de la formulación solo de cannabis (Control) como de la formulación de cannabis/NAC (Prueba) fue de 4. Sin embargo, la intensidad pico de la euforia se alcanzó treinta minutos después de la ingesta con la formulación de cannabis/NAC (Prueba), mientras que la intensidad pico de la euforia se alcanzó dos horas después de la ingesta con la formulación solo de cannabis (Control). Por lo tanto, la ingesta de la formulación de cannabis/NAC llevó a una intensidad de pico de euforia que ocurrió una hora y treinta minutos más rápido que cuando se ingirió la formulación solo de cannabis. La intensidad de la disforia observada fue mínima tanto para la Prueba como para el Control, pese a que el participante observó efectos de disforia más leves con la formulación solo de cannabis (Control).

[306]En resumen, NAC, la forma ácida de SNAC, se comporta de manera similar a SNAC cuando se incluye en una formulación de dosificación oral de cannabis. Una formulación de cannabis/NAC proporciona un inicio más rápido de acción en comparación con una formulación solo de cannabis.

[307]Tal como comprenderá el experto en la técnica, cada modalidad que se describe en la presente puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en su elemento, etapa, ingrediente o componente establecido particular. Por lo tanto, los términos "incluye" o "que incluye" deberían interpretarse como que enumeran: "comprende, consiste en, o consiste esencialmente en". Tal como se usa en la presente, el término de transición "comprender" o

“comprende” significa “incluye, de modo no taxativo” y permite la inclusión de elementos, etapas, ingredientes o componentes que no se especifiquen, incluso en cantidades importantes. La expresión de transición “que consiste en” excluye todo elemento, etapa, ingrediente o componente que no se especifique. La expresión de transición “que consiste esencialmente en” limita el alcance de la modalidad a los elementos, etapas, ingredientes o componentes que se especifiquen y a los que no afecten la modalidad de manera sustancial. En modalidades particulares, un efecto material provocaría una reducción estadísticamente significativa en un beneficio de administración cuando se evalúa en un protocolo experimental divulgado en la presente.

[308]A menos que se indique lo contrario, se debe comprender que todas las cifras que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como el peso molecular, condiciones de reacción, etc. usadas en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se encuentran modificadas en todos los casos por la expresión “alrededor de”. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busque obtener mediante la presente invención. En última instancia y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se debería interpretar al menos en vista de la cantidad de dígitos significativos indicados y aplicando técnicas de redondeo normales. Cuando se requiere una mayor claridad, la locución “alrededor de” tiene el significado que generalmente le atribuye el experto en la técnica cuando se usa junto con un valor o intervalo numérico establecido, es decir, denota un tanto más o un tanto menos que el valor o intervalo establecido, hasta dentro de un intervalo de $\pm 20\%$ del valor establecido; $\pm 19\%$ del valor establecido; $\pm 18\%$ del valor establecido; $\pm 17\%$ del valor establecido; $\pm 16\%$ del valor establecido; $\pm 15\%$ del valor establecido; $\pm 14\%$ del valor establecido; $\pm 13\%$ del valor establecido; $\pm 12\%$ del valor establecido; $\pm 11\%$ del valor establecido; $\pm 10\%$ del valor establecido; $\pm 9\%$ del valor establecido; $\pm 8\%$ del valor establecido; $\pm 7\%$ del valor establecido; $\pm 6\%$ del valor establecido; $\pm 5\%$ del valor establecido; $\pm 4\%$ del valor establecido; $\pm 3\%$ del valor establecido; $\pm 2\%$ del valor establecido; o $\pm 1\%$ del valor establecido.

[309]Sin perjuicio de que los intervalos y los parámetros numéricos que indican el amplio alcance de la invención sean aproximaciones, los valores numéricos que se indican en los ejemplos específicos se indican de la forma más precisa posible. No obstante, todo valor numérico contiene inherentemente algunos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar que se encuentra en sus mediciones de análisis respectivas.

[310]Se debe interpretar que los artículos “un”, “una”, “el”, “la” y referentes similares que se usan en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones que siguen) abarcan tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o que el contexto dicte claramente lo contrario. Se pretende que la mención de intervalos de valores en la presente sirva meramente como un método abreviado para hacer referencia de manera individual a cada valor separado que se encuentre dentro del intervalo. Salvo que se indique lo contrario en la presente, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva tal como si se hubiera mencionado en forma individual en la presente. Todos los métodos descritos en la presente pueden llevarse a cabo en cualquier orden adecuado, salvo que se indique lo contrario en la presente o en caso de que el contexto lo contradiga claramente. Se pretende que el uso de todos y cada uno de los ejemplos o expresiones ejemplificativas (p. ej., “tal/es como”) que se proporcionan en la presente meramente ilustre mejor la invención y este no presenta una limitación al alcance de la invención que de otro modo se reivindica. No se debe interpretar ninguna expresión de la memoria descriptiva como una indicación de algún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

[311]Las agrupaciones de elementos o modalidades alternativas de la invención que se describe en la presente no se deben interpretar como limitaciones. Se puede hacer referencia a cada miembro de un grupo y reivindicarlo de manera individual o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentren en la presente. Se prevé que uno o más miembros de un grupo se puedan incluir en un grupo o eliminarse de este por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando ocurre una inclusión o eliminación de ese tipo, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo en su versión modificada, cumpliéndose así con la descripción escrita de todos los grupos de Markush usados en las reivindicaciones anexas.

[312]Ciertas modalidades de esta invención se describen en la presente, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, algunas variaciones de estas modalidades descritas serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la lectura de la descripción que antecede. Los inventores esperan que los expertos empleen esas variaciones según sea apropiado y pretenden que la invención sea puesta en práctica de modo diferente al que se describe específicamente en la presente. Por consiguiente, la presente invención incluye todas las modificaciones y los equivalentes de la materia mencionada en las reivindicaciones anexas a la presente según lo permita la legislación aplicable. Asimismo, la invención abarca toda combinación de los elementos descritos anteriormente en todas sus variaciones posibles a menos que se indique lo contrario en la

presente o el contexto dicte claramente lo contrario.

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

[314] Por último, se habrá de comprender que las modalidades de la invención descritas en la presente son ilustrativas de los principios de la presente invención. Otras modificaciones que se pueden emplear se encuentran dentro del alcance de la invención. De esta manera, a modo de ejemplo no taxativo, se pueden utilizar configuraciones alternativas de la presente invención de acuerdo con las indicaciones de la presente. Por lo tanto, la presente invención no se limita a las mismas precisamente como se muestra y describe.

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

[316] Se pretende que las definiciones y explicaciones que se usan en la presente descripción controlen cualquier interpretación futura a menos que se modifiquen claramente y sin ambigüedades en los siguientes ejemplos o cuando la aplicación del significado deje cualquier construcción sin significado o esencialmente sin significado. En los casos donde la construcción del término pueda hacer que este resulte sin sentido o esencialmente sin sentido, la definición deberá tomarse del Diccionario Webster, 3.^a Edición o un diccionario conocido por el experto en la técnica, tal como el Diccionario Oxford de Bioquímica y Biología Molecular (Ed. Anthony Smith, Oxford University Press, Oxford, 2004).

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Una formulación oral que comprende (i) un componente de inicio rápido que comprende (a) materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos y (b) un aminoácido graso *N*-acilado o una sal de este; y (ii) un componente de acción continuada que comprende (a) materia vegetal y/o cannabinoides sintéticos y (b) un sistema de liberación sostenida.
2. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde el componente de inicio rápido comprende un líquido.
3. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde el líquido comprende agua, etanol, polietilenglicoles y polivinil alcoholes.
4. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde el componente de acción continuada comprende partículas en el líquido.
5. Una formulación oral de la reivindicación 4, donde las partículas comprenden una matriz controladora de la liberación, un revestimiento entérico y/o una capa de barrera.
6. Una formulación oral de la reivindicación 5, donde las partículas comprenden una matriz controladora de la liberación que se selecciona de polímeros acrílicos, alquil celulosas, aceites vegetales y ceras.
7. Una formulación oral de la reivindicación 5, que comprende una matriz controladora de la liberación y un revestimiento entérico.
8. Una formulación oral de la reivindicación 7, donde el revestimiento entérico se selecciona de polímeros acrílicos, celulosas, polímeros de ftalato y resinas.
9. Una formulación oral de la reivindicación 5, que comprende una matriz controladora de la liberación y una capa de barrera.
10. Una formulación oral de la reivindicación 9, donde la capa de barrera se selecciona de polímeros gelificados, geles naturales, polímeros hinchables y geles y polímeros erosionables/de disolución lenta.
11. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde el componente de acción continuada comprende un líquido rodeado por el componente de inicio rápido.
12. Una formulación oral de la reivindicación 11, donde el líquido es un aceite vegetal.
13. Una formulación oral de la reivindicación 11, donde el líquido se encuentra en un tapón de gel.
14. Una formulación oral de la reivindicación 13, donde el tapón de gel está revestido con una cubierta de inicio rápido.
15. Una formulación oral de la reivindicación 1, en la forma de un comprimido.

16. Una formulación oral de la reivindicación 15, donde el componente de inicio rápido del comprimido rodea el componente de acción continuada del comprimido.
17. Una formulación oral de la reivindicación 15, donde el componente de inicio rápido comprende un aminoácido graso *N*-acilado o una sal de este, EDTA, ácido cítrico, sales biliares, quitosano, SNAC, NAC, SDS, ácidos grasos de cadena media y acilcarnitinas.
18. Una formulación oral de la reivindicación 15, donde el componente de acción continuada comprende una matriz controladora de la liberación, un revestimiento entérico y/o una capa de barrera.
19. Una formulación oral de la reivindicación 18, donde el componente de acción continuada comprende una matriz controladora de la liberación que se selecciona de polímeros acrílicos, alquil celulosas, aceites vegetales y ceras.
20. Una formulación oral de la reivindicación 18, que comprende una matriz controladora de la liberación y un revestimiento entérico.
21. Una formulación oral de la reivindicación 20, donde el revestimiento entérico se selecciona de polímeros acrílicos, celulosas, polímeros de ftalato y resinas.
22. Una formulación oral de la reivindicación 20, que comprende una matriz controladora de la liberación y una capa de barrera.
23. Una formulación oral de la reivindicación 22, donde la capa de barrera se selecciona de polímeros gelificados, geles naturales, polímeros hinchables y geles y polímeros erosionables/de disolución lenta.
24. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende un polímero acrílico que se selecciona de uno o más de copolímero de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímero de aminoalquil metacrilato, cianoetil metacrilato, etoxietil metacrilato, copolímero de glicidil metacrilato, copolímero de ácido metacrílico alquilamida, copolímero de metil metacrilato, ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), anhídrido de ácido poli(metacrílico), poli(metil metacrilato), copolímero de poli(metil metacrilato), poliacrilamida, y polimetacrilato, metil metacrilato.
25. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende una alquil celulosa que se selecciona de metil celulosa y/o etil celulosa.
26. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende aceite vegetal que se selecciona de uno o más de aceite de sésamo, aceite de palma, aceite hidrogenado de palma, aceite hidrogenado de germen de maíz, aceite hidrogenado de ricino, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de oleína de palma y aceite de estearina de palma.
27. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende una cera que se selecciona de

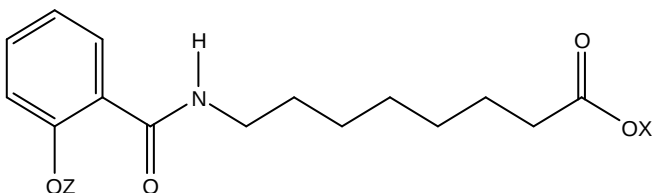
- uno o más de cera de abeja, glycowax, cera de ricino y cera de carnauba.
28. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende una celulosa que se selecciona de una o más de hidroxialquil celulosa, metil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxipropiletil celulosa, hidroxipropilpropil celulosa e hidroxipropilbutil celulosa.
29. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende un polímero de ftalato que se selecciona de uno o más de acetato hexahidroftalato de celulosa, acetato ftalato de celulosa (CAP), propionato ftalato de celulosa, hidroxipropil metilcelulosa hexahidroftalato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP) y polivinil acetato ftalato (PVAP).
30. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende una resina que se selecciona de uno o más de zeína, gelatina, cera de abeja, glycowax, cera de ricino y cera de carnauba.
31. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende un polímero gelificado que se selecciona de uno o más de goma guar, azúcar manosa, azúcar galactosa, hidropropil guar, carboximetil guar, carboximetilhidroxipropil guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, xantano, diutano, escleroglucano; poliacrilamida; polivinil alcohol; polietilen glicol; polipropilen glicol y un polímero de poliacrilato.
32. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende un polímero hinchable que comprende uno o más de ácido poli(acrílico), poli(alquilen óxido), alcohol poli(vinílico), poli(vinil pirrolidona), poliuretano hidrogel, polímero anhídrido maleico, celulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, dextrano, goma xantana, goma gelana, goma welan, goma rhamosan, alginato de sodio, alginato de calcio, quitosano, gelatina, maltodextrina, almidón, copolímeros de almidón hidrolizado e injerto de poliacrilonitrilo y/o copolímeros de almidón-acrilato-acrilamida.
33. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende un polímero erosionable que comprende uno o más de óxido de polietileno, resinas solubles en agua de óxido de polietileno, ésteres de ácido graso de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, metiletilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximeteilcelulosa, pululano, polivinilpirrolidona, polivinil alcohol y polivinil acetato.
34. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende un producto botánico.
35. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde la materia vegetal deriva de *Calophyllumbrasiliense*, *Calophyllumcaledonicum*, *Calophylluminophyllum*, *Calophyllumsoulattri*, *Uncariatomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricariaecutita*, *Salix alba*,

Calendula officinalis, *Usneabarbata*, *Ligusticum porterii-oshai*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis*, *Krameria triandra*, *Punicagranatum*, *Viburnum plicatum*, *Nicotiana tabacum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis* spp., *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Rauwolfia vomitoria*, *Rauwolfia serpentina*, *Vincaspp.*, *Citrus* spp., *Rheum rhabarbarum*, *Fagopyrum tataricum*, *Syzygium aromaticum*, *Lavandula* spp., *Mentha* spp., *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* y/o *Acer* spp., o un extracto de estos.

36. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde la materia vegetal deriva del cannabis.
37. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde la materia vegetal deriva de *Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis* o *Cannabis indica*.
38. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende un extracto de cannabis.
39. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende cannabinoides.
40. Una formulación oral de la reivindicación 1 que comprende, Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabichromeno (CBC), cannabinol (CBN), cannabinodiol (CBDL), cannabicitrol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabichromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV), cannabigerol monometil éter (CBGM), ácido cannabinerólico, ácido cannabidiólico (CBDA), variante de Cannabinol propil (CBNV), cannabitol (CBO), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), ácido tetrahidrocannabivarínico (THCVA) y/o mezclas de estos.
41. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende curcumina, hipericina, resveratrol, capsaicina, reserpina, vinblastina, hesperidina, naringina, rutina, quercitrina, catequina, eugenol, limoneno, linalool o nicotina.
42. La formulación oral de la reivindicación 1, donde uno o más cannabinoides sintéticos comprenden THC, CBD, CBG, CBC, CBN, CBDL, CBL, CBV, THCV, CBDV, CBCV, CBGV, CBGM, ácido cannabinerólico, CBDA, CBNV, CBO, THCA, THCVA o mezclas de estos.
43. La formulación oral de la reivindicación 1, donde uno o más cannabinoides sintéticos comprenden un derivado y/o análogo de un cannabinoides sintético de la reivindicación 42 o una mezcla de estos.
44. La formulación oral de la reivindicación 1, donde uno o más cannabinoides sintéticos comprenden 3-carbamoyl-2-piridona o sus derivados y/o análogos; derivados y/o análogos de pirimidina; carenadiol o sus derivados y/o análogos; ácidos carboxílicos de cannabinoides o sus derivados y/o análogos; pirido[3,2-E][1,2,4]triazolo[4,3-C]pirimidina o sus derivados y/o análogos; tetrahydro-pirazolo[3,4-C] piridina o sus derivados y/o análogos;

biciclo[3.1.1]heptan-2-ona cannabinoides o sus derivados y/o análogos; resorcinol o sus derivados y/o análogos; compuestos de dextranbinol o sus derivados y/o análogos; compuestos de lípido amida acannabimiméticos o sus derivados y/o análogos; nabilona o sus derivados y/o análogos; compuestos de 2-oxoquinolona o sus derivados y/o análogos divulgados o 3,4-diaril-4,5-dihidro-(h)-pirazol-1-carboxamida o sus derivados y/o análogos.

45. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende compuestos de flavonoides, terpenos o terpenoides.
46. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde el aminoácido graso *N*-acilado comprende uno o más compuestos I-XXXV (Figura 5), o Compuestos a-r (Figura 6).
47. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde el aminoácido graso *N*-acilado comprende monosodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato, disodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato y ácido *N*-(saliciloil)-8-aminocaprílico.
48. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde el aminoácido graso *N*-acilado o sal de este comprende



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

49. Una formulación oral de la reivindicación 48, donde el catión monovalente comprende sodio o potasio.
50. Una formulación oral de la reivindicación 48, donde el catión metálico comprende calcio o magnesio.
51. Una formulación oral de la reivindicación 48, donde el catión orgánico comprende amonio o tetrametilamonio.
52. Una formulación oral de la reivindicación 48, donde X es H.
53. Una formulación oral de la reivindicación 48, donde X es un catión monovalente que comprende sodio o potasio.
54. Una formulación oral de la reivindicación 48, donde X es un catión metálico divalente que comprende calcio o magnesio.
55. Una formulación oral de la reivindicación 48, donde X es un catión orgánico que comprende amonio o tetrametilamonio.

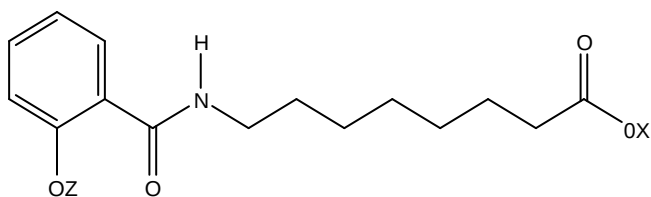
56. Una formulación oral de la reivindicación 48, donde Z es H.
57. Una formulación oral de la reivindicación 48, donde Z es un catión monovalente que comprende sodio o potasio.
58. Una formulación oral de la reivindicación 48, donde Z es un catión divalente que comprende calcio o magnesio.
59. Una formulación oral de la reivindicación 48, donde X es H y Z es H.
60. Una formulación oral de la reivindicación 48, donde X es H y Z es sodio.
61. Una formulación oral de la reivindicación 48, donde X es sodio y Z es sodio.
62. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde el aminoácido graso *N*-acilado proporciona un beneficio de administración.
63. Una formulación oral de la reivindicación 62, donde el beneficio de administración es un beneficio de administración dependiente de la dosis.
64. Una formulación oral de la reivindicación 63, donde el beneficio de administración dependiente de la dosis es a una dosis de 100-200 mg.
65. Una formulación oral de la reivindicación 62, donde el beneficio de administración comprende uno o más de mayor absorción de un componente medido de materia vegetal, mayor biodisponibilidad de un componente medido de materia vegetal, inicio de acción más rápido de un componente medido de materia vegetal, mayores concentraciones pico de un componente medido de materia vegetal, tiempo hasta alcanzar las concentraciones pico más rápido de un componente medido de materia vegetal, mayor eficacia terapéutica subjetiva, mayor eficacia terapéutica objetiva, mejor gusto y mejor sensación en la boca en comparación con una formulación oral de control sin el aminoácido graso *N*-acilado.
66. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde la formulación oral es una formulación oral medicinal.
67. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde la formulación oral es un complemento nutricional.
68. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende un tensioactivo, detergente, azona, pirrolidona, glicol o una sal biliar.
69. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de materia vegetal.
70. Una formulación oral de la reivindicación 69, donde la cantidad terapéuticamente eficaz trata un síntoma de hipotiroidismo adquirido, gastritis aguda, adicción, ADHD, agorafobia, SIDA, anorexia relacionada con el SIDA, alcoholismo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), anquilosis, ansiedad, artritis, síndrome de Asperger, asma, aterosclerosis,

autismo, enfermedades autoinmunes, infecciones bacterianas, trastorno bipolar, pérdida ósea, trastornos sanguíneos, lesión cerebral/apoplejía, caquexia, cáncer, síndrome del túnel carpiano, parálisis cerebral, enfermedad del disco cervical, síndrome cervicobraquial, síndrome de fatiga crónica, dolor crónico, cefalea en racimos, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, fibrosis quística, depresión, dermatitis, diabetes, distonia, trastornos alimenticios, eczema, epilepsia, fiebre, fibromialgia, gripe, infección fúngica, trastornos gastrointestinales, glaucoma, glioma, enfermedad de Grave, enfermedad cardíaca, hepatitis, herpes, enfermedad de Huntington, hipertensión, impotencia, incontinencia, infantil, inflamación, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), insomnio, fibrosis, enfermedad de la vaca loca, menopausia, trastornos metabólicos, migrañas cefaleas, mareo por movimiento, MRSA, esclerosis múltiple (MS), distrofia muscular, lesiones mucosas, síndrome uña-rótula, náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia por cáncer, neuroinflamación, adicción a la nicotina, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), dolor, pancreatitis, trastorno de pánico, enfermedad de Parkinson, enfermedad periodontal, neuropatía periférica, dolor del miembro fantasma, alergia a la hiedra venenosa, síndrome premenstrual (PMS), miopatía miotónica proximal, trastorno de estrés post-traumático (PTSD), psoriasis, enfermedad de Raynaud, síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, escleroderma, choque séptico, herpes zoster), anemia de células falciformes, convulsiones, apnea del sueño, trastornos del sueño, lesiones de la médula espinal, estrés, tartamudeo, trastorno de la articulación temporomandibular (TMJ), cefaleas tensionales, tinnitus, síndrome de Tourette, recuerdos traumáticos, síndrome consuntivo, y abstinencia.

71. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende vitaminas o minerales.
72. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende vitaminas y minerales.
73. Una formulación oral de la reivindicación 71, donde las vitaminas se seleccionan de una o más de Vitamina A, Vitamina B1, Vitamina B6, Vitamina B12, Vitamina C, Vitamina D, Vitamina E o Vitamina K.
74. Una formulación oral de la reivindicación 71, donde los minerales se seleccionan de uno o más de calcio, cromo, yodo, hierro, magnesio, selenio o zinc.
75. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde la formulación oral se puede tragar o masticar.
76. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde la formulación oral es líquida o sólida.
77. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde la formulación oral es una solución, suspensión o atomizador.
78. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde la formulación oral es un comprimido,

cápsula o sobrecito.

79. Una formulación oral de la reivindicación 1, donde la formulación oral tiene sabor.
80. Un método para preparar una formulación oral de cannabis con un inicio de acción más rápido, donde el método comprende agregar un potenciador de la absorción a la formulación oral de cannabis y donde la formulación oral de cannabis tiene un inicio de acción más rápido que una formulación oral de cannabis sin un potenciador de la absorción.
81. El método de la reivindicación 80, donde el potenciador de la absorción es un aminoácido graso *N*-acilado o una sal de este.
82. El método de la reivindicación 81, donde el aminoácido graso *N*-acilado o sal de este comprende



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

83. El método de la reivindicación 81, donde el aminoácido graso *N*-acilado se selecciona de monosodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato, disodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato y ácido *N*-(saliciloil)-8-aminocaprílico.
84. Un método para tratar a un sujeto que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación oral de la reivindicación 1 al sujeto tratando de este modo al sujeto que lo necesita.
85. Un método de la reivindicación 84, donde la cantidad terapéuticamente eficaz proporciona una cantidad eficaz, un tratamiento profiláctico y/o un tratamiento terapéutico.
86. Un método para reducir o eliminar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno en un sujeto humano,
donde dicho método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación oral de la reivindicación 1 al sujeto, reduciendo o eliminando de este modo uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno y
donde dicha enfermedad o trastorno es hipotiroidismo adquirido, gastritis aguda, adicción, ADHD, agorafobia, SIDA, anorexia relacionada con el SIDA, alcoholismo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), anquilosis, ansiedad, artritis, síndrome de Asperger, asma, aterosclerosis, autismo, enfermedades autoinmunes, infecciones

bacterianas, trastorno bipolar, pérdida ósea, trastornos sanguíneos, lesión cerebral/apoplejía, caquexia, cáncer, síndrome del túnel carpiano, parálisis cerebral, enfermedad del disco cervical, síndrome cervicobraquial, síndrome de fatiga crónica, dolor crónico, cefalea en racimos, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, fibrosis quística, depresión, dermatitis, diabetes, distonía, trastornos alimenticios, eczema, epilepsia, fiebre, fibromialgia, gripe, infección fúngica, trastornos gastrointestinales, glaucoma, glioma, enfermedad de Grave, enfermedad cardíaca, hepatitis, herpes, enfermedad de Huntington, hipertensión, impotencia, incontinencia, mortalidad infantil, inflamación, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), insomnio, fibrosis hepática, enfermedad de la vaca loca, menopausia, trastornos metabólicos, migrañas cefaleas, mareo por movimiento, MRSA, esclerosis múltiple (MS), distrofia muscular, lesiones mucosas, síndrome uña-rótula, náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia por cáncer, neuroinflamación, adicción a la nicotina, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), dolor, pancreatitis, trastorno de pánico, enfermedad de Parkinson, enfermedad periodontal, neuropatía periférica, dolor del miembro fantasma, alergia a la hiedra venenosa, síndrome premenstrual (PMS), miopatía miotónica proximal, trastorno de estrés post-traumático (PTSD), psoriasis, enfermedad de Raynaud, síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, escleroderma, choque séptico, herpes zoster), anemia de células falciformes, convulsiones, apnea del sueño, trastornos del sueño, lesiones de la médula espinal, estrés, tartamudeo, trastorno de la articulación temporomandibular (TMJ), cefaleas tensionales, tinnitus, síndrome de Tourette, recuerdos traumáticos, síndrome consuntivo, o síndrome de abstinencia.

p/a RECEPTOR LIFE SCIENCES, INC.

RESUMEN

Se describen compuestos medicinales a base de plantas de acción prolongada e inicio rápido o suplementos nutricionales y formulaciones cannabinoides sintéticas. El inicio rápido se proporciona por aminoácidos grasos *N*-acilados y/o potenciadores de la penetración. La acción prolongada puede proporcionarse por uno o más sistemas de liberación sostenida.