

**P-59031**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0005167**Solicitud de patente a nombre de **ALSEC ALIMENTOS SECOS S.A.S.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad ALSEC ALIMENTOS SECOS S.A.S., domiciliada en La Estrella, Antioquia, Colombia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **14797** notificado electrónicamente el 27 de noviembre de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

**1. Modificación a las Reivindicaciones**

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de ocho (8) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** No se incluye la anterior reivindicación 7.
- 1.2** Se modificó la anterior reivindicación 1 con el fin de caracterizar con mayor claridad el proceso reclamado mediante sus etapas, sub-etapas y condiciones técnicas requeridas.
- 1.3** Se incluyó que el término en inglés "*electrospray*" significa "*pulverización eléctrica*".

- 1.4** Las reivindicaciones y sus dependencias han sido reenumeradas, en vista de la modificaciones mencionadas.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

## **2. Pago de tasas**

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Adicionalmente, teniendo en cuenta que el solicitante podrá pedir máximo en dos oportunidades la realización de un nuevo estudio de patentabilidad (Artículo 10, numeral 1.2.2.5.1 ítem d) de la **Resolución 59669 de 2020**), se adjunta recibo por concepto de pago de nuevo examen de patentabilidad.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

## **3. Claridad y concisión de las reivindicaciones**

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

- 3.1** El examinador ha señalado que “[l]a reivindicación 8 reclama nanoencapsulados de cannabinoides donde la nanoemulsión tiene un tamaño entre 1 y 100 nm y el exterior un tamaño entre 1 y 200 nm. No obstante en la descripción únicamente se enseña “El tamaño de partícula preferido para las cápsulas es de 1 nm a 200 nm, aún más preferido es de 1 a 100 nm” (Pág. 12, Líneas 10-11); por lo tanto, la reivindicación no se encuentra debidamente soportada en la descripción. Se sugiere hacer la aclaración necesaria”. En dicho respecto, el solicitante respetuosamente manifiesta su completo desacuerdo y expresa que contrario a

la opinión del examinador, la materia reclamada en la anterior reivindicación 8 está completamente soportada en la descripción inicialmente presentada, tal como se indica a continuación:

La característica que indica que “*el interior posee una nanoemulsión con aceite de cannabis con un tamaño entre 1 y 100 nm*”, está soportada en la descripción cuando se divulga:

“3. *Elaboración de nanoemulsión*

*Con el fin de generar una nanoemulsión, la pre-emulsión previamente obtenida es sometida a la aplicación de un alto esfuerzo mecánico, el cual puede efectuarse a través de un proceso de agitación y/o alta presión (...).*

*Si la aplicación del esfuerzo mecánico es realizada a través de agitación, la frecuencia mínima de dicha agitación es entre 10000-50000 rpm y 1000-20000 PSI (6,89 MPa a 137,89 MPa), con el fin de que la fuerza de cizalla efectuada sobre la mezcla sea lo suficientemente alta para disminuir el tamaño de gota de la emulsión formada a escala nanométrica, particularmente, tamaños medios de gota entre 1- 500 nm.*

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

(...)”. (énfasis añadido)

Por tanto, es claro que el interior de los nanoencapsulados de cannabinoides posee una nanoemulsión con aceite de cannabis con un tamaño entre 1 y 100 nm, rango comprendido en el rango divulgado en la descripción (1-500 nm).

Asimismo, la característica que indica que “*el exterior una matriz encapsulante de 1 y 200 nm*”, se encuentra soportada en la descripción cuando se divulga:

“*El tamaño de partícula preferido para las cápsulas es de 1 nm a 200 nm* (...)”. (énfasis añadido)

De esta manera, se demuestra que la materia reclamada en la anterior reivindicación 8 está completamente soportada en la descripción inicialmente presentada.

- 3.2** El examinador alega que “[l]a reivindicación 9 reclama la matriz encapsulante; no obstante, los emulsificantes y el cloruro de calcio reclamados no hacen parte de los componentes enseñados para la matriz encapsulante en la descripción (Pág. 8, Líneas 22-27)”. En respuesta a ello, el solicitante nuevamente manifiesta su desacuerdo, ya que contrario a la opinión del examinador, la descripción explícitamente divulga que “En relación con los materiales encapsulantes, como su nombre lo indica, son los componentes que, con ayuda de otros excipientes, encapsulan el ingrediente activo de cannabis. **Dentro de los materiales encapsulantes que se pueden usar en la presente invención se tienen: emulsificantes**, carbohidratos, proteínas, alginatos y almidones, en donde los estabilizantes desde 0.01% hasta 5% en peso, los almidones de desde 1% hasta 30% , los alginatos 1% hasta 30% en peso **y cloruro de calcio** desde 1% hasta 50%”.

Por lo tanto, se demuestra que la materia reclamada en la anterior reivindicación 9 está completamente soportada en la descripción inicialmente presentada.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye ocho (8) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

#### **4. Modificación de la descripción, resumen y figuras**

Adicionalmente, se informa que se presenta un nuevo capítulo descriptivo, un nuevo resumen y un nuevo pliego de figuras a fin de atender las observaciones realizadas por el examinador. Específicamente se realizaron las siguientes modificaciones:

- Se reemplazó el término “microencapsuladas” por “nanoencapsuladas” en la descripción de la Figura 1 contenida en la sección “LISTADO DE FIGURAS”, toda vez que la presente invención a lo largo de la descripción y del capítulo reivindicatorio hace referencia a nanoencapsulados.
- Se incluyó que el término en inglés “electrospray” significa “pulverización eléctrica”.

- Se enumeraron las 3 sub-figuras incluidas en la figura 1 como a, b y c. En consecuencia, se incluyó en la sección “*LISTADO DE FIGURAS*”, la descripción de cada una de estas para una fácil identificación de cada figura.
- Se eliminó la expresión “*preferiblemente entre 500 y 100 rpm, y más preferiblemente 800 rpm*” incluida en el segundo párrafo bajo la sección “*Etapas b) Generación de nanoencapsulados por electrospray y secado*”.
- Se reportaron los decimales mediante coma (,).
- Se corrigieron algunas equivalencias de PSI a MPa.
- Se realizaron correcciones de tipo ortográfico.

## 5. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las anteriores reivindicaciones 1 a 9 en relación con los documentos WO2019025880 (D1) y Khoshakhlagh, *et al.*, 2017 (D2).

En este sentido, me permito señalar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que “*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*”.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante manifestar que la invención reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio es inventiva en relación con el estado de la técnica citado, por las siguientes razones:

Teniendo en cuenta los argumentos del examinador, se desea poner de presente la siguiente información respecto a los antecedentes de la presente invención y los documentos citados:

#### La presente invención

Tal como señala la descripción inicialmente presentada, la presente invención se refiere a un proceso para la nanoencapsulación de una matriz de nanopartículas oleosas de cannabis mediante la combinación de nanoencapsulación por pulverización eléctrica (electrospray) y deshidratación.

En el estado de la técnica se evidencia que el problema técnico más significativo en el campo de la presente invención, corresponde a que la mayoría de los aceites que contienen cannabinoides son químicamente inestables y susceptibles al deterioro oxidativo, especialmente cuando son expuestos a oxígeno, luz, humedad y cambios de temperatura. Por ello, existe la necesidad de proveer cannabis empleando técnicas de encapsulación que permitan la protección del compuesto de esos factores, para facilitar la estabilidad y la incorporación en diferentes matrices nutraceuticas o alimenticias. Asimismo, se requiere regular las concentraciones de cannabinoides, optimizando la dosificación en los productos, minimizando riesgos en los consumidores finales y potenciándose los beneficios para la salud, y en donde el tamaño de partícula ayude a una mayor biodisponibilidad, y puedan ser aplicados a cualquier producto o matriz con gran mejoría en sus condiciones organolépticas.

Por lo tanto, el problema resuelto por el solicitante es suministrar nanoencapsulados de cannabinoides obtenidos mediante un proceso de nanoencapsulación caracterizado por las etapas de: formar una nanoemulsión mediante la mezcla de con una fase lipofílica que comprende aceite de cannabis, con una fase hidrofílica y una matriz encapsulante; realizar la nanoencapsulación mediante pulverización eléctrica (electrospray); deshidratar las nanocápsulas mediante un proceso de secado por bandejas o lecho fluidizado con aire caliente; y estabilización de las nanocápsulas mediante enfriamiento.

La presente invención hace un aporte significativo al estado del arte, ya que presenta nanoencapsulados de cannabinoides con una funcionalidad tecnológica y nutricional para aplicaciones en la industria farmacéutica, alimenticia y cosmética, sin alterar las características organolépticas.

La presente solicitud es inventiva sobre el estado de la técnica

Tal como se indicó anteriormente, la nueva reivindicación 1 fue modificada para incluir el contenido de la anterior reivindicación 7, permitiendo describir claramente la etapa de nanoencapsulación por pulverización eléctrica (electrospray), de acuerdo con la presente invención. Adicionalmente, la nueva reivindicación 1 divulga cada una de las etapas y sus correspondientes sub-etapas para llevar a cabo el proceso reclamado.

#### Documento D1

El documento D1, considerado como el estado de la técnica más cercano a la presente solicitud, hace referencia a nanopartículas oleosas de cannabis **microencapsuladas en polvo** mediante un proceso de **secado por atomización (spray drying)**. Por el contrario, la presente invención reclama **nanoencapsulados** de cannabinoides obtenidos mediante un proceso de **pulverización eléctrica (electrospray)**.

Es de tener en cuenta que la encapsulación es un proceso mediante el cual sustancias bioactivas de, por ejemplo, los alimentos, se introducen en una matriz para impedir que se pierdan, permitiendo protegerlas de la reacción con otros compuestos o para frenar reacciones de oxidación a causa de la luz o del oxígeno. En líneas generales, la encapsulación constituye un medio de envasar, separar y almacenar materiales para su posterior liberación bajo condiciones controladas. Esta tecnología aporta, en el ámbito alimentario, productos con mejores características sensoriales y nutricionales (Yáñez Fernández J., Salazar-Montoya JA, Chaires Martínez L, Jiménez Hernández J, Márquez Robles M y Ramos Ramírez EG. 2002. Aplicaciones biotecnológicas de la microencapsulación. Avance y Perspectiva 21:313-19).

Adicionalmente, es importante resaltar que los **microencapsulados** (divulgados en D1) son diferentes a los **nanoencapsulados** (descritos en la presente solicitud). Un experto en la técnica sabe que entre las principales diferencias se encuentran las siguientes:

- Tamaño: Los **microencapsulados** tienen un tamaño de 1  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$  (1000 nm a  $1 \times 10^6$  nm); mientras que los **nanoencapsulados** tienen tamaños muy inferiores. El experto en la técnica sabe que los parámetros de área y perímetro indican que el tamaño de una microcápsula es mayor en relación con el tamaño de una nanocápsula.

D1 explícitamente divulga: “Durante dicho proceso de tamizado pasado por malla número 10/80 [2 mm/0,177 mm =  $2 \times 10^6$  nm/ $1,7 \times 10^5$  nm] se realiza una clasificación granulométrica del producto microencapsulado, con el fin de obtener partículas con tamaños medios inferiores a 1000 micrómetros, preferiblemente 400 micrómetros [ $4 \times 10^5$  nm]” (Página 14, líneas 17 a 20 de D1) (equivalencias añadidas). El tamaño de malla y el tamaño de partícula divulgado en el párrafo en mención corroboran que en efecto el documento D1 hace referencia a microencapsulados.

Por el contrario, la presente solicitud explícitamente divulga: “Durante dicho proceso de tamizado pasado por malla número 35/200 [0,5 mm/0,074 mm =  $5 \times 10^5$  nm/ $7,4 \times 10^4$  nm] se realiza una clasificación granulométrica del producto nanoencapsulado, con el fin de obtener partículas con tamaños medios inferiores a 500 nm, preferiblemente 100 nm”. El párrafo en mención corrobora que la presente solicitud hace referencia a nanoencapsulados.

- Las propiedades fisicoquímicas determinadas en las nanocápsulas son diferentes en comparación con las microcápsulas. De igual forma, la estabilidad durante el almacenamiento en las microcápsulas y nanocápsulas bajo condiciones dadas, son diferentes en cada una.

En este respecto, es de manifestar que de acuerdo con Díaz, 2016<sup>1</sup>, los resultados del estudio de las propiedades fisicoquímicas y estabilidad de microencapsulados y nanoencapsulados de la Oleorresina de Paprika, demostraron que el tamaño de partícula es un factor importante en la protección y estabilidad de los compuestos bioactivos, “ya que al ser más pequeñas estas evitan la degradación en un 23,38% en comparación con las partículas grandes” (Página 87 de Díaz, 2016).

Dado lo anterior, es claro que el documento D1 y la presente invención reclaman materia diferente, toda vez que hacen referencia a partículas de tamaño totalmente diferente.

---

<sup>1</sup> Díaz Ramos, Dafne Ivette. Propiedades Fisicoquímicas y Estabilidad de la Oleorresina de Paprika Micro y Nano Encapsulada. Tesis para obtener el grado de Maestro en Ciencias Alimentarias. Universidad Veracruzana – Instituto de Ciencias Básicas. 2016. <https://www.uv.mx/mca/files/2018/01/Dafne-Ivette-Diaz-Ramos.pdf>

Por otro lado, los microencapsulados del documento D1 se obtienen mediante un proceso de secado por atomización (spray drying), mientras que los nanoencapsulados de la presente solicitud se obtienen mediante un proceso de pulverización eléctrica (electrospray) en combinación con deshidratación, los cuales son procesos diferentes. Como se indicó en la descripción de la presente solicitud, la **nanoencapsulación** de cannabinoides que emplea metodología de pulverización eléctrica (electrospray), implica que no se debe someter el principio activo a ninguna condición severa de temperatura, o humedad, entre otros.

Además, en la técnica de pulverización eléctrica (electrospray), los parámetros como el flujo de alimentación, el **suministro de voltaje** y la distancia entre la punta de la boquilla y la plataforma colectora, **afectan** las propiedades físicas de las partículas producidas (Boel *et al.*, 2020<sup>2</sup>; Tapia, *et al.*, 2017<sup>3</sup>). En general, un voltaje aplicado más alto en el régimen estable de cono-chorro da como resultado partículas finales más pequeñas debido a una mayor densidad de carga en el chorro y, por lo tanto, se descomponen en gotitas emitidas más pequeñas. No obstante, no existe un rango específico de voltaje a ser aplicado.

De esta manera, contrario a la opinión del examinador cuando indica que “*establecer los parámetros adecuados del método corresponde a una optimización que realiza de forma rutinaria la persona del oficio normalmente versada en la materia, y ante la cual no se obtienen resultados sorprendentes, en especial teniendo en cuenta que en el proceso de electropulverización no son infrecuentes voltajes de hasta 30 kV*” (Página 5 del oficio que se contesta), el rango divulgado de 30-5000kV del voltaje que rodea a la boquilla **no corresponde** a una elección que se haría a partir del conocimiento general común para un experto en la materia, sino que por el contrario, requiere de investigación y por ende, implica una actividad inventiva por parte de los inventores de la presente invención. **Dicha variable de voltaje es importante para controlar el tamaño de las nanopartículas y el nivel de aspersión.**

Es más, si lo afirmado por el examinador fuera cierto, no existirían tantos estudios buscando determinar el voltaje adecuado para la obtención de nanopartículas para diferentes aplicaciones o analizando el efecto del voltaje en el tamaño de la partícula

---

<sup>2</sup> Eline Boel, Robin Koekoekx, Sien Dedroog, Iurii Babkin, Maria Rosaria Vetrano, Christian Clasen and Guy Van den Mooter. 2020. Unraveling Particle Formation: From Single Droplet Drying to Spray Drying and Electrospraying. *Pharmaceutics*, 12, 625; doi:10.3390/pharmaceutics12070625

<sup>3</sup> José A. Tapia-Hernández, Francisco Rodríguez-Félix, Iman Katouzian. Chapter 9: Nanocapsule formation by electrospraying in Nanoencapsulation Technologies for the Food and Nutraceutical Industries. Elsevier Inc. 2017. Páginas 320-345.

obtenida. Tal es el caso, entre muchos otros, de Wang *et al.*, 2013 (Wang, X.-X., Ju, X.-J., Sun, S.-X., Xie, R., Wang, W., Liu, Z., Chu, L.-Y., 2015. Monodisperse erythrocyte-sized and acid-soluble chitosan microspheres prepared via electrospraying. RSC Adv. 5, 34243–34250), Moghadam *et al.*, 2010 (Moghadam, H., Samimi, M., Samimi, A., Khorram, M., 2010. Electrospray modeling of highly viscous and non-newtonian liquids. J. Appl. Polym. Sci. 118, 1288–1296), Fanzheng *et al.*, 2009 (Fanzheng, M., Yi, J., Zhihui, S., Yizi, Y., Yanyan, L., 2009. Electrohydrodynamic liquid atomization of biodegradable polymer microparticles: effect of electrohydrodynamic liquid atomization variables on microparticles. J. Appl. Polym. Sci. 113, 526–534), Hartman *et al.*, 2000 (Hartman, R.P.A., Brunner, D.J., Camelot, D.M.A., Marijnissen, J.C.M., Scarlett, B., 2000. Jet break-up in electrohydrodynamic atomization in the cone-jet mode. J. Aerosol Sci. 31, 65–69.), Nguyen, *et al.* 2014 (Nguyen, T.K., Nguyen, V.D., Seong, B., Hoang, N., Park, P., Byun, D., 2014. Control and improvement of jet stability by monitoring liquid meniscus in electrospray and electrohydrodynamic jet. J. Aerosol Sci. 71, 29–39).

Incluso, Tapia, *et al.*, 2017<sup>3</sup> menciona que “*después de todo, este valor de voltaje puede ser diferente según las propiedades del material*”. Por lo tanto, no es cierto que el rango de voltaje reclamado en la presente solicitud sea una elección que forma parte del conocimiento general común para el experto en la materia.

Por tanto, D1 no afecta la actividad inventiva de la presente solicitud, la cual aplica nanotecnología (nanoemulsión), nanoencapsulación por pulverización eléctrica (electrospray), deshidratación y estabilización de las nanocápsulas, ofreciendo un producto con un comportamiento mejorado.

Teniendo en cuenta que el documento D1 citado no revela nanoencapsulados de cannabinoides obtenidos mediante un proceso de electrospray, la presente solicitud es tanto inventiva sobre el estado de la técnica.

### Documento D2

Por su parte, el documento D2 corresponde a una investigación que buscaba examinar la viabilidad de la fabricación de nanocápsulas de goma de semilla de *Alyssum homolocarpum* (AHSG) que contienen D-limoneno obtenidas por electropulverización. El éxito de la encapsulación y algunas propiedades fisicoquímicas de las nanocápsulas se caracterizaron en términos de morfología utilizando FE-SEM, eficiencia de encapsulación, espectroscopia ATR-FTIR, XRD y análisis térmico (DSC y TGA). Además,

los autores de D2 evaluaron las variaciones en los atributos morfológicos de las nanoestructuras en función de las propiedades físicas de las soluciones de electropulverización (reología, tamaño de las gotas de emulsión, tensión superficial y conductividad eléctrica).

De acuerdo con lo divulgado en el documento D2:

- En el ítem 2.2. "*Emulsion preparation*" y a lo largo del documento, se indica que se forma una emulsión de D-limoneno.
- "*Las condiciones de electropulverización fueron fijadas en un flujo de 0,1 ml/h, 20 kV de voltaje (...)*". Además, D2 enseña que "*la alta conductividad eléctrica de la solución aumenta la densidad de carga neta transportada por el chorro de electropulverización [29]. Como resultado, la solución de AHSG desestabiliza el chorro y el proceso de electropulverización y finalmente conduce a la producción de estructuras heterogéneas (Fig. 4A). Resultados similares fueron reportado por Pérez-Masiá et al. quienes asociaron la formación de partículas agregadas con diferentes tamaños durante la electropulverización de aislado de proteína de soja y soluciones concentradas de proteína de suero con alta conductividad eléctrica [28, 57]. Por otro lado, la alta tensión superficial de la solución AHSG puede contrarrestar las fuerzas electrostáticas generadas por el alto voltaje aplicado y así evitar la formación del cono de Taylor que dificulta la producción de estructuras con forma regular y tamaño uniforme" (énfasis añadido).*
- Adicionalmente, D2 indica "[d]espués de la incorporación de D-limoneno al 10 y al 20% [con base en el peso de la goma], se obtuvieron nanocápsulas esféricas. Sin embargo, la **morfología de las nanocápsulas cambió a nanofibras al aumentar el contenido de sabor al 30%**" (énfasis añadido).

De este modo, no es entendible cómo una persona medianamente versada en la materia tomaría las enseñanzas del documento D2 y las combinaría con las del documento D1 para llegar de manera evidente a la materia objeto de la presente invención, puesto que:

- En el documento D2 se forma una emulsión de D-Limoneno y no una **nanoemulsión**.

- Las nanopartículas obtenidas en D2 fueron de estructuras heterogéneas (nanocápsulas y nanofibras), a pesar de que el voltaje constante empleado era de 20 kV. En la presente solicitud, se emplea un voltaje de 30 a 5000 KV, el cual es altamente superior al empleado en D2. Por lo tanto, no es entendible cómo una persona versada en la técnica tendrá la expectativa de obtener **nanocápsulas** (como se obtienen en esta solicitud) a partir de electropulverización empleando un voltaje entre 50% a 24900% mayor al usado en D2.
- En D2 se obtuvieron nanocápsulas cuando la concentración de D-limoneno fue de 10% y 20% con base en el peso de la goma. A una concentración de 30% la estructura cambió y se obtuvieron **nanofibras** (una estructura completamente diferente). En la presente solicitud, la concentración del aceite de cannabis está entre 5% y 95% con base en el peso de la matriz encapsulante. Por lo tanto, de nuevo, no es entendible cómo una persona versada en la técnica tendrá la expectativa de obtener nanocápsulas en donde la concentración del aceite de cannabis está **entre 5% y 95%** con base en el peso de la matriz encapsulante (como se obtienen en esta solicitud) a partir de las enseñanzas de D2.

En este sentido, es claro que una persona medianamente versada en la materia **no combinaría** los documentos D1 y D2 como afirma el examinador, puesto que no habría ninguna expectativa de obtener nanoencapsulados de cannabinoides mediante un proceso como el reclamado en esta solicitud.

Así, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio y las aclaraciones aquí presentadas, es posible afirmar que el proceso reclamado en la presente solicitud implican novedad y un avance inventivo sobre el campo técnico de la invención, que no habría resultado de ninguna manera obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia, por lo que cumplen con el requisito de nivel inventivo, según el artículo 18 de la Decisión 486.

## 6. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos"*, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

## **7. Anexos**

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por ocho (8) reivindicaciones.
- Comprobante de pago correspondiente a tasa por modificación a las reivindicaciones.
- Comprobante de pago correspondiente a nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,



**CAROLINA DAZA MONTALVO**

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

[notificaciones@clarkemodet.com.co](mailto:notificaciones@clarkemodet.com.co)

## **NANOENCAPSULADOS DE CANNABINOIDES Y PROCESO PARA SU ELABORACIÓN**

### **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se enmarca en el campo de la química, particularmente a nanopartículas oleosas de cannabis encapsuladas, útiles para aplicaciones en la industria farmacéutica, alimenticia y cosmética.

### **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los cannabinoides se refieren a las sustancias químicas, que se enlazan con proteínas receptoras específicas, conocidas como CB1, CB2 y otras, estas sustancias pueden tener un origen o estructura diversa.

En este grupo de sustancias, están los cannabinoides naturales, o fitocannabinoides que provienen de las plantas *Cannabis sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*, principalmente, aunque pueden ser aislados de otras especies del género *Cannabis sp.* (Pascual y Fernández, 2017).

Se han identificado 60 principios activos que pertenecen al grupo de los cannabinoides, entre los cuales sobresalen: delta-9-trans-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), que es el principal psicoactivo de la planta, delta-8- tetrahidrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabinol (CBN) y cannabitriol (CBT) (Avello, *et al.*, 2017).

Son varias las aplicaciones médicas que se le reconocen a los cannabinoides, entre las principales están la disminución de síntomas asociados con: náuseas y vómitos debido a la quimioterapia, estimulación del apetito en el VIH/SIDA, dolor crónico, espasticidad debida a esclerosis múltiple o paraplejia, depresión, trastorno de ansiedad, trastorno del sueño, psicosis, glaucoma o síndrome de Tourette (Whiting, *et al.*, 2015).

En cuanto a sus aplicaciones en productos cosméticos, el CBD es la sustancia no-psicotrópica que más emplea para estos fines, y está teniendo un amplio desarrollo de productos, especialmente aceite facial o máscaras faciales de CBD, se le atribuyen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y acondicionador de la piel (Barr, 2018).

Se están desarrollando formulaciones que contengan como principio activo extractos de esta planta, cannabinoides aislados o mezclas de estos, entre las que se destacan:

La patente US6383513 enseña una composición para el suministro nasal de un cannabinoide en un sistema de suministro bifásico, de tipo emulsión aceite en agua, o un cannabinoide en un sistema de suministro de microesferas, donde éstas son elaboradas de albúmina.

La solicitud de patente US20170232210 también prepara una emulsión, usando un método para fabricar un polvo fluido y dispersable que incluye solubilizar una sustancia lipófila en un terpeno para formar una mezcla y tratar la mezcla para formar una nanoemulsión dispersada en una solución acuosa. La solución acuosa incluye al menos un excipiente funcional. La nanoemulsión se seca luego por pulverización, evaporando así primero la porción acuosa y luego el terpeno para formar un polvo seco formado a partir de partículas sólidas que comprenden la sustancia lipófila.

La solicitud de patente US20160279073 divulga formulaciones de liposomas y micelas estables de acción rápida de terpenos, aceite de cáñamo, cannabinoides o mezclas de un cannabinoide y terpenos o aceite de cáñamo y cannabinoides que son adecuados para aplicaciones farmacéuticas y nutracéuticas.

Otros documentos enseñan formulaciones de liposomas, que incluyen fosfolípidos, entre estos documentos están:

El documento WO2001003668 muestra una composición liposomal que contiene un cannabinoide o un agente cannabimimético y métodos de administración sistémica al poner en contacto el tejido pulmonar de un mamífero con la composición liposomal para lograr un efecto psicoactivo prolongado.

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

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

La solicitud de patente WO2016144376 enseña composiciones de nanopartículas de fosfolípidos de cannabinoides formadas a partir de fosfolípidos y 20 lípidos más simples en un proceso secuencial y crea formas de dosificación estandarizadas con cantidades precisas de cannabinoides; produciendo un aumento del transporte de cannabinoides a través de la mucosa hidrofóbica; aumentar la biodisponibilidad del cannabinoide de 2 a 8 veces; donde la estructura dinámica de las nanopartículas reduce los efectos adversos de los cannabinoides; y permite una terapia de cannabinoides más eficaz y segura.

Otras aproximaciones han sido encapsular los cannabinoides con polímeros. El documento WO2018204326 divulga una formulación para crear un polvo de un componente a base de cannabis encapsulado integrado en una matriz de polímero y su método de preparación. El método incluye la introducción de un componente que incluye al menos uno de: (i) un cannabinoide, y (ii) un terpeno, a un polímero para producir una mezcla polimérica. El componente se dispersa en la mezcla polimérica,

que luego se deshidrata para encapsular el componente dentro de un material polimérico derivado del polímero. El material polimérico es soluble en agua. La mezcla polimérica deshidratada se procesa para formar partículas que comprenden el componente encapsulado dentro de las cubiertas formadas a partir del material polimérico.

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

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

En el estado de la técnica evidencia que el problema técnico más significativo es, que la mayoría de los aceites que contienen cannabinoides son químicamente inestables y susceptibles al deterioro oxidativo, especialmente cuando son expuestos a oxígeno, luz, humedad y cambios de temperatura, por esto existe la necesidad de proveer cannabis empleando técnicas de encapsulación que permitan

la protección del compuesto de esos factores, para facilitar la estabilidad y la incorporación en diferentes matrices nutracéuticas o alimenticias. Así mismo, se requiere regular las concentraciones de cannabinoides, optimizando la dosificación en los productos, minimizando riesgos en los consumidores finales y potenciándose los beneficios para la salud, y en donde el tamaño de partícula ayude a una mayor biodisponibilidad, y puedan ser aplicados a cualquier producto o matriz con gran mejoría en sus condiciones organolépticas

## **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

La presente invención soluciona este problema al proveer una nueva matriz de nanopartículas oleosas de cannabis nanoencapsuladas y luego deshidratadas, que se puedan hacer mediante la combinación de nanoencapsulación y deshidratación.

También se describe el proceso para la nanoencapsulación de cannabinoides que emplea metodología de pulverización eléctrica (electrospray), lo que implica que no se debe someter el principio activo a ninguna condición severa de temperatura, o humedad, entre otros.

El método empleado y el producto así obtenido permite una mejor biodisponibilidad en el tracto gastrointestinal o epidérmico de los cannabinoides, optimizando la dosificación en los productos, minimizando riesgos en los consumidores finales y potenciando los beneficios para la salud.

## **LISTADO DE FIGURAS**

**Figura 1.** Microfotografía de nanopartículas oleosas de cannabis nanoencapsuladas y luego deshidratadas de acuerdo con la invención, en donde se observa su forma homogénea. En la Figura 1a se observan las nanocápsulas. En la Figura 1b se presenta una microscopia de nanocápsulas. En la Figura 1c se observa la microscopia de las nanocápsulas después de deshidratadas.

## **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención está dirigida a un producto que es nanopartículas oleosas de cannabis nanoencapsuladas y luego deshidratadas. Así mismo, se enseña el proceso de elaboración de dichas nanopartículas.

### **Proceso de obtención de nanopartículas de cannabis**

El proceso de obtención de nanopartículas de la presente invención comprende la elaboración de una nanoemulsión y su posterior nanoencapsulación mediante la técnica de pulverización eléctrica (electrospray).

Para efectos de la presente invención, el principio activo corresponde a *extracto de cannabis*, el cual puede comprender extractos de cualquier tipo o categoría de plantas de cannabis, principalmente, de las especies sativa e indica y los cruces de estas.

El *aceite de cannabis* es un aceite que resulta de cualquier extracto que contiene sustancias identificadas como cannabionoides (compuestos medicinales). Entre los extractos de cannabis que se pueden emplear en la presente invención, se encuentran los aceites obtenidos del extracto de la planta de Cannabis, aceite de CBD, THC, CBN, CBG, CBT, mezcla de cannabinoides, cannabinoides y terpenos derivados o no de la planta de Cannabis, cannabinoides y flavonoides derivados o no de la planta de Cannabis, y/o mezcla de todos los anteriores.

Adicionalmente, se puede emplear cualquier tipo de solvente o mezclas de solventes. Entre los solventes más conocidos y usados en los extractos de la presente invención se tienen los solventes orgánicos grado alimenticio y farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, acuoso, alcohólico y mezclas de estos. También se puede emplear extractos liofilizados que son reconstituidos en agua o en cualquier otro solvente farmacéuticamente aceptable.

Las nanopartículas oleosas de cannabis nanoencapsuladas de la presente invención se obtienen mediante un proceso que combina las etapas de: 1) formación de nanoemulsión; 2) nanoencapsulación; y 3) secado por bandejas o lecho fluidizado.

El proceso para la nanoencapsulación de cannabinoides comprende:

- a) Formar una nanoemulsión con una fase oleosa que comprende aceite de cannabis, una fase hidrofílica y una matriz encapsulante;
- b) Realizar la nanoencapsulación por pulverización eléctrica (electrospray) de la nanoemulsión obtenida en la etapa a), usando de 0,1-30 kV; luego deshidratar por bandejas o lecho fluidizado con aire caliente;
- c) Enfriar las nanocápsulas obtenidas

Se describe a continuación el detalle de cada una de estas etapas:

#### **Etapas a) Formación de nanoemulsión**

Esta etapa comprende los siguientes pasos:

##### **1. Preparación de fase lipofílica**

La fase lipofílica se entiende como toda molécula o mezcla de ellas que tienen afinidad por las grasas y gran solubilidad en los lípidos, entre otros compuestos se pueden mencionar los ácidos grasos, las vitaminas, las ceras, extractos liposolubles o aceites esenciales. Para este caso la mezcla en modalidades preferidas contiene como agente oleoso el aceite de cannabis con sus principios activos.

Se realiza una mezcla del aceite de cannabis, con el emulsificante ( $\alpha$  y mono glicéridos de ácidos grasos,) y los fosfolípidos (Lecitina). (Ver rangos en la tabla 1). Emulsificantes 0,1 % - 5 %, Fosfolípidos 0,1 % - 5 %

##### **2. Preparación de fase hidrofílica**

Por fase hidrofílica se entiende aquella fase que tiene afinidad por el agua. En una disolución o coloide, las partículas hidrófilas tienden a acercarse y mantener

contacto con el agua. Las moléculas hidrófilas son a su vez lipófilas, es decir, no tienen afinidad por los lípidos o grasas y no se mezclan con ellas. Durante la preparación de la fase hidrofílica, se adiciona agua en un mezclador de fase hidrofílica, que se emplea a temperatura en un rango entre 10°C y 100°C, preferiblemente 40°C. Posteriormente, se adiciona lentamente un surfactante hidrofílico de carácter no iónico con un HLB superior a 13. La mezcla que se forma es sometida a un proceso de agitación por medio de un agitador programado con una frecuencia de giro entre 100 rpm y 1000 rpm, preferiblemente 500 rpm controlando la generación de espuma y la temperatura previamente alcanzada.

Durante dicho proceso de agitación, se adiciona una matriz encapsulante seleccionada del grupo conformado por carbohidratos como alginato de sodio o calcio, almidón nativos y modificados química o físicamente, maltodextrinas, jarabes de maíz, ciclodextrinas, carboximetilcelulosa y derivados; gomas como arábica, xantana, guar, gellan, tara, celulósicas, garrafin, tragacanto, karaya, mezquite, alginato de sodio, carragenina y mezclas de estos.

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

Posteriormente, la fase hidrofílica es mezclada con la fase lipofílica en el mezclador de fase hidrofílica. La fase lipofílica es preparada mediante la adición de un agente lipofílico o núcleo seleccionado del grupo constituido por lípidos, fosfolípidos, siliconas, parafinas, ceras entre otras, en un mezclador de fase lipofílica entre 4000 y 9000 rpm, preferiblemente 5000 rpm generando una pre-emulsión.

### 3. Elaboración de nanoemulsión

Con el fin de generar una nanoemulsión, la pre-emulsión previamente obtenida es sometida a la aplicación de un alto esfuerzo mecánico, el cual puede efectuarse a

través de un proceso de agitación y/o alta presión. Durante la aplicación de dicho esfuerzo mecánico, la temperatura de la mezcla no debe superar los 100°C, preferiblemente 40°C.

Si la aplicación del esfuerzo mecánico es realizada a través de agitación, la frecuencia mínima de dicha agitación es entre 10000-50000 rpm y 1000-20000 PSI (6,89 MPa a 137,89 MPa), con el fin de que la fuerza de cizalla efectuada sobre la mezcla sea lo suficientemente alta para disminuir el tamaño de gota de la emulsión formada a escala nanométrica, particularmente, tamaños medios de gota entre 1-500 nm.

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

Una vez generada la nanoemulsión, esta es sometida a un proceso de estabilización a través de un descenso de temperatura, el cual puede darse de forma rápida o lenta, partiendo de una temperatura de 40°C hasta llegar a un valor de 20°C.

#### **Etapas b) Generación de nanoencapsulados por pulverización eléctrica (electrospray) y secado**

Posterior al proceso de estabilización de la nanoemulsión, se procede a la nanoencapsulación de dicha nanoemulsión.

La nanoemulsión es recolectada en un tanque con agitación constante con control de temperatura. La agitación efectuada entre 35 y 45°C en dicho tanque debe mantenerse entre 10000 – 20000 rpm y 10000 - 20000 PSI (68,94 -137,89 MPa). La temperatura del producto posteriormente se estabiliza en un valor constante entre 15 y 25°C, preferiblemente 20°C.

El producto almacenado en el tanque homogenizador, posteriormente es llevado a un equipo de pulverización eléctrica (electrospray) (por ejemplo, de 150 L de agua/h), a través de una bomba de presión positiva que permite alimentar dicho equipo con un flujo superior a 2 litros por minuto, preferiblemente de 2 a 4 l/min, con el fin de efectuar un proceso de encapsulación.

El proceso de aspersión es tipo boquilla, se incorpora un sistema de presión que permite controlar la presión de flujo al ingreso del equipo. Dicha presión de entrada al equipo de secado será 50 a 600 psi (0,34 MPa a 4,14 MPa) y el voltaje que rodea la boquilla será de 190 - 5000 KV, en esta boquilla se ubica uno de los electrodos. El producto líquido en aspersión caerá sobre un plato colector, que conecta el otro electrodo, y que contiene solución acuosa de cloruro de calcio en un rango de 1-50% en peso la cual reaccionará con el material de pared de la nanoemulsión por ejemplo con el alginato de sodio.

Este plato está acoplado a un dispositivo que retira las nanocápsulas que contiene las nanopartículas oleosas de cannabis que luego someterá a un proceso de secado por bandejas o de lecho fluidizado y se pasa aire caliente a una temperatura de 190-200°C de entrada y salida de 90-100°C por un tiempo de 10-20 minutos luego será tamizado, enfriado y empacado.

### **Etapas c) Enfriamiento de las nanocápsulas obtenidas**

Durante dicho proceso de tamizado pasado por malla número 35/200 se realiza una clasificación granulométrica del producto nanoencapsulado, con el fin de obtener partículas con tamaños medios inferiores a 500 nm, preferiblemente 100 nm. Adicionalmente al efectuar dicho proceso de tamizado de las cápsulas, se busca separar impurezas y controlar la calidad del producto obtenido. Posterior al proceso de tamizado, se desarrolla una etapa de estabilización de las nanocápsulas, donde se busca disminuir gradualmente la temperatura del producto hasta un valor máximo de 10°C. Este proceso se realiza preferiblemente en un cuarto con control térmico.

### **Nanoencapsulados obtenidos**

El producto obtenido mediante este nuevo proceso es una nanocápsula que contiene extracto de cannabis o aceite de cannabis en tamaño nanométrico recubierto por un material encapsulante, en donde la concentración del extracto de cannabis puede estar entre 10% y 90% con base en el peso del material encapsulante, tal como se observa en la figura 1.

El producto obtenido es un nanoencapsulado que tiene características físicas de presentación más flexibles y adaptables a aplicaciones diferentes a las actuales. Además, se ha encontrado que el producto tiene una biodisponibilidad del compuesto activo mejorada, generando efectos curativos con menores cantidades.

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

El tamaño de partícula preferido para las cápsulas es de 1 nm a 200 nm, aún más preferido es de 1 a 100 nm.

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

En el extracto de cannabis se encuentra un compuesto principal, los cannabinoides nombrados como THC, CBD, CBN, CBC, CBG, con porcentajes entre 0,1 % del extracto hasta un 80% del mismo.

En relación con los materiales encapsulantes, como su nombre lo indica, son los componentes que, con ayuda de otros excipientes, encapsulan el ingrediente activo de cannabis. Dentro de los materiales encapsulantes que se pueden usar en la presente invención se tienen: emulsificantes, carbohidratos, proteínas, alginatos y almidones, en donde los estabilizantes desde 0,01% hasta 5% en peso, los almidones de desde 1% hasta 30% , los alginatos 1% hasta 30% en peso y cloruro de calcio desde 1% hasta 50% .

Otro de los componentes que pueden participar en las nanopartículas encapsuladas de la presente invención, son materiales que pueden ser seleccionados de un grupo de antioxidantes naturales o sintéticos tales como carotenoides, polifenoles, tocoferoles, antiocianinas o BHT y mezclas de estos. Emulsificantes tales como  $\alpha$  y mono glicéridos de ácidos grasos, monoleatos, TWIN 80, SPAN 80, lecitina y mezclas de los mismos. Reguladores de pH tales como Tripolifosfato de sodio y calcio, difosfatos sodio, calcio y potasio, sales de ácidos (lactato de sodio, citrato de sodio) y mezclas de los mismos, cloruro de calcio. Estabilizantes tales como carrageninas (K,  $\alpha$ ,  $\lambda$ , I), CMC, gomas xantana, arábica, guar y algarrobo y mezclas de los mismos, alginato de sodio. Fosfolípidos tales como lecitina y otros fosfolípidos de origen vegetal y mezclas de los mismos. Edulcorantes y/o potencializadores lipofílicos tales como sorbitol, manitol, xilitol, isomalt, los hidrolizados de almidón hidrogenados y otros como, acesulfamo k, alitamo, aspartamo, ciclamato, neohesperidina dc, sacarina, sucralosa, steviosida, taumatina y mezclas de los mismos.

## **EJEMPLOS**

### **Ejemplo 1. Proceso de elaboración de nanopartículas de cannabis**

Para la obtención de las nanopartículas oleosas de cannabis nanoencapsuladas y luego deshidratadas, se realiza un proceso que combina las etapas de preparación de nanoemulsión, nanoencapsulación por pulverización eléctrica (electrospray) y secado por bandejas o lecho fluidizado con aire caliente:

Para la preparación de la fase lipofílica se realiza una mezcla del aceite de cannabis, con las proteínas, el emulsificante ( $\alpha$  y mono glicéridos de ácidos grasos,) y los fosfolípidos (Lecitina), según los rangos dados en la tabla 1.

Durante la preparación de la fase hidrofílica, se adiciona el agua a la anterior mezcla, en mezclador de fase hidrofílica, a la cual es necesario incrementar su temperatura a 40°C. Posteriormente, se adiciona lentamente un surfactante hidrofílico de carácter no iónico con un HBL superior a 13. La mezcla que se forma es sometida a un proceso de agitación por medio de un agitador programado con una frecuencia de giro de 550 rpm controlando la generación de espuma y la temperatura previamente alcanzada. Durante dicho proceso de agitación es adicionada una matriz encapsulante seleccionada del grupo conformado por carbohidratos.

Posteriormente se mezclan las dos fases, controlando la temperatura a 40°C.

La mezcla que se forma es sometida a un proceso de agitación por medio de un agitador programado con una frecuencia de giro de 700 rpm, controlando la generación de espuma. Posteriormente, se adiciona de manera lenta un surfactante lipofílico de carácter no iónico con un HBL inferior a 9.

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

Para generar la nanoemulsión, la pre-emulsión obtenida previamente es sometida a la aplicación de un alto esfuerzo mecánico y la temperatura de la mezcla se ajusta entre un rango de 35 a 55°C, preferiblemente a 40°C. A una agitación de 10000 rpm y 10000 PSI (68,94 MPa), luego esta nanoemulsión se estabiliza con un cambio de temperatura hasta 20°C.

Para la generación de nanocápsulas por pulverización eléctrica (electrospray) se alimenta la nanoemulsión por un sistema de presión que permite controlar la presión de flujo al ingreso del equipo. Dicha presión de entrada al equipo de pulverización eléctrica (electrospray) será 50 a 600 psi (0,34 MPa a 4,14 MPa) y el voltaje que rodea la boquilla será de 190 - 5000 KV, en esta boquilla se ubica uno de los electrodos. El producto líquido en aspersión caerá sobre un plato colector, que conecta el otro electrodo, y que contiene solución acuosa de cloruro de calcio en un rango de 1-50% en peso la cual reaccionará con el material de pared de la nanoemulsión por ejemplo con el alginato de sodio provocando la generación de la nanocápsula la cual contiene nanopartículas lipídicas de aceite de cannabis, luego son recolectadas y se pasa aire caliente a una temperatura de 190-200°C de entrada y salida de 90-100°C por un tiempo de 10-20 minutos luego será tamizado, enfriado y empacado.

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

Tabla 1. Formulación de las nanopartículas obtenidas por el proceso de la invención.

| <b>Ingrediente</b> | <b>Nanopartículas de cannabis</b> |
|--------------------|-----------------------------------|
| Aceite de cannabis | 5 % - 95 %                        |
| Emulsificantes     | 0,1 % - 5 %                       |
| Fosfolípidos       | 0,1 % - 5 %                       |
| Alginato de sodio  | 0,1 % - 5 %                       |
| Almidones          | 1 % - 30 %                        |
| Carbohidratos      | 1 % - 30 %                        |
| Cloruro de Calcio  | 1 % - 50 %                        |

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

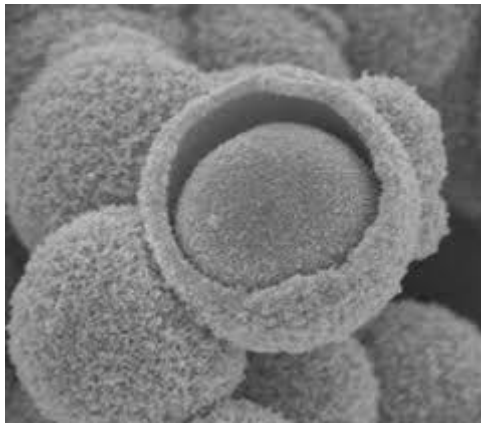
- Avello M, Pastene E, Fernández P, Córdova P. (2017) Potencial uso terapéutico de cannabis. *Rev. Med. Chile*, 145: 360-367.
- Barr S. (2018) Cannabis being used in makeup products is on the rise. Independent, 9 november, 2018. Disponible en:  
<https://www.independent.co.uk/life-style/cannabis-marijuana-cbd-oil-makeup-cannabidiol-sephora-beauty-a8625571.html>
- Pascual J.R, Fernández B.L. (2017) Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. *Medisan*, 21(3):351- 362.
- Whiting P.F, *et.al.* (2015) Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, June 23/30, 313 (24): 2456-2473.

## **FIGURAS**

**a**



**b**



**c**

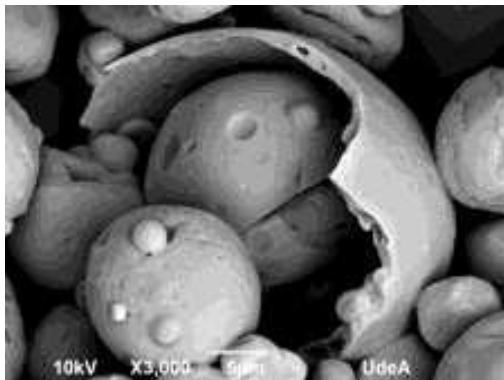


**FIGURA 1**

## **NANOENCAPSULADOS DE CANNABINOIDES Y PROCESO PARA SU ELABORACIÓN**

### **RESUMEN**

La presente invención revela un proceso para obtener nanopartículas de cannabinoides usando pulverización eléctrica (electrospray), y el producto obtenido mediante dicho proceso. El proceso comprende las etapas de formar una nanoemulsión con una fase oleosa que contiene el principio activo aceite de cannabis, una fase hidrofílica y una matriz encapsulante; obtener la nanoemulsión y realizar la nanoencapsulación por pulverización eléctrica (electrospray), usando de 190-5000 KV; realizar secado por bandejas o lecho fluidizado con aire caliente luego enfriar, tamizar y empacar. El producto obtenido es un nanoencapsulado que contiene entre 5 y 95% de aceite de cannabis con base en el peso de la matriz encapsulante. Las nanopartículas tienen un tamaño entre 1 y 200 nm.

Sector tecnológico: Procesos químicos.

## **REIVINDICACIONES**

1. Un proceso para la nanoencapsulación de cannabinoides **caracterizado por:**
  - A. formar una nanoemulsión mediante la mezcla de una fase lipofílica que comprende aceite de cannabis con una fase hidrofílica y una matriz encapsulante, en donde dicha etapa se caracteriza por las siguientes etapas:
    - i. preparar una fase hidrofílica, que comprende:
      - a. adicionar agua en un mezclador de fase hidrofílica;
      - b. adicionar lentamente un surfactante hidrofílico;
      - c. calentar los componentes cargados en las etapas (a) y (b) a una temperatura entre 10 y 100°C;
      - d. agitar los componentes cargados en las etapas (a) y (b) por medio de un agitador programado con una frecuencia de giro entre 100 rpm y 1000 rpm;
      - e. adicionar una matriz encapsulante durante el proceso de agitación de la etapa (d);
    - ii. preparar una fase lipofílica que comprende aceite de cannabis en un mezclador de fase lipofílica;
    - iii. mezclar la fase hidrofílica de la etapa (i) con la fase lipofílica de la etapa (ii) en el mezclador de fase hidrofílica a velocidad de agitación entre 4000 y 9000 rpm, generando una pre-emulsión;
    - iv. generar una nanoemulsión mediante la aplicación de un esfuerzo mecánico a través de un proceso de agitación con una frecuencia mínima entre 10000-50000 rpm y 1000-20000 PSI (6,89 MPa a 137,89 MPa) y/o alta presión a una presión mínima de 700 bar (70 MPa);
    - v. estabilizar la nanoemulsión obtenida en la etapa (iv) mediante descenso de temperatura de forma rápida o lenta partiendo de una temperatura de 40°C hasta llegar a un valor de 20°C;
  - B. realizar la nanoencapsulación de la nanoemulsión obtenida en la etapa (A), en donde dicha etapa se caracteriza por las siguientes etapas:
    - i. recolectar la nanoemulsión obtenida en la etapa (A) en un tanque con agitación constante con control de temperatura, en donde la agitación es realizada entre 35 y 45°C a 10000-20000 rpm y 10000-20000 PSI (68,9 MPa a 137,89 MPa);

- ii. estabilizar la temperatura de la nanoemulsión de la etapa (i) a un valor constante entre 15 y 25°C;
  - iii. realizar la nanoencapsulación del producto de la etapa (ii) mediante un proceso de pulverización eléctrica (electrospray) aplicando una presión de flujo de 50 a 600 psi (0,34 MPa a 4,14 MPa), y el voltaje que rodea la boquilla de 30 a 5000 KV;
- C. deshidratar las nanocápsulas obtenidas en la etapa (B) mediante un proceso de secado por bandejas o lecho fluidizado con aire caliente a una temperatura de 190-200°C de entrada y 90-100°C de salida por un tiempo de 10-20 minutos;
- D. tamizar las nanocápsulas obtenidas en la etapa (C) mediante una malla número 35/200; y
- E. estabilizar las nanocápsulas obtenidas en la etapa (D) mediante enfriamiento.
2. El proceso para la nanoencapsulación de cannabinoides de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el aceite de cannabis es seleccionado de extracto de la planta de Cannabis, CBD, THC, CBN, CBG, CBT, mezcla de cannabinoides, cannabinoides y terpenos derivados o no de la planta de Cannabis, cannabinoides y flavonoides derivados o no de la planta de Cannabis o mezclas de estos.
3. El proceso para la nanoencapsulación de cannabinoides de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la fase hidrofílica es seleccionada de agua, alcoholes, polialcoholes o mezclas de estos.
4. El proceso para la nanoencapsulación de cannabinoides de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la nanoemulsión además comprende surfactante hidrofílico y lipofílico.
5. El proceso para la nanoencapsulación de cannabinoides de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la matriz encapsulante de la nanoemulsión es seleccionada de carbohidratos: alginatos o alginato de sodio, almidón y derivados, maltodextrinas, jarabes de maíz, ciclodextrinas, carboximetilcelulosa y derivados, goma arábica, goma xanthan, goma guar, gellan, tara, celulósicas, garrafin, tragacanto, karaya, mezquite, alginato de

sodio, carragenina, lípidos: ceras, parafinas, grasas, fosfolípidos, mono y diglicéridos de ácidos grasos.

6. El proceso para la nanoencapsulación de cannabinoides de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la nanoemulsión de la etapa a) tiene partículas entre 1 y 500 nm.
7. Nanoencapsulados de cannabinoides **caracterizados porque** el interior posee una nanoemulsión con aceite de cannabis con un tamaño entre 1 y 100 nm y el exterior una matriz encapsulante de 1 y 200 nm en donde la concentración del aceite de cannabis está entre 5% y 95% con base en el peso de la matriz encapsulante.
8. Los nanoencapsulados de cannabinoides de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizados porque** la matriz encapsulante es seleccionada de emulsificantes, carbohidratos, almidones, alginato de sodio y cloruro de calcio y mezclas de estos.



# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

## COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

**Radicado: NC2019/0005167**

**Recibo: 21-18123**

**Fecha: 23/02/2021**

**CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**

**CC: 66.783.790**

**Pago PSE No: 504644**

**CUS: 902291952**

Patente de Invención Nacional

NANOENCAPSULADOS DE CANNABINOIDES Y PROCESO PARA SU ELABORACIÓN

### Detalle del pago

| Id.   | Rentístico  | Concepto y Servicio                                                          | Cant. | Val. Unit.   | Subtotal     |
|-------|-------------|------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------|--------------|
| 1     | 50005-01-03 | Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)   | 1     | \$ 171,500   | \$ 171,500   |
| 2     | 50005-01-01 | Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET) | 1     | \$ 1,328,000 | \$ 1,328,000 |
| TOTAL |             |                                                                              |       |              | \$ 1,499,500 |