

PREPARACIONES DE EXTRACTO BOTÁNICO PULVERIZADO Y **FORMULACIONES DE LAS MISMAS**

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención pertenece al campo de extractos botánicos y, en particular, a formulaciones que comprenden una preparación de extracto botánico pulverizado.

ANTECEDENTES

Los materiales botánicos se han conocido durante mucho tiempo como una fuente de sustancias medicinales, a partir de medicinas tradicionales usadas, por ejemplo, en China tradicional o en la práctica medicinal ayurvédica, a compuestos que se pueden encontrar en una base diaria, por ejemplo, cafeína, mentol y nicotina, a compuestos que han sido descubiertos a través de modernos procesos de descubrimiento de medicamentos, como por ejemplo las medicinas contra el cáncer taxol y vinblastina.

Los materiales botánicos se pueden usar directamente como medicinas herbales. Alternativamente, los materiales botánicos pueden experimentar un proceso de tratamiento para proporcionar acceso a la sustancia medicinal. Estos procesos pueden incluir cualquier combinación de extracción, destilación, fraccionamiento, concentración, fermentación u otros métodos químicos o biológicos, y los productos medicinales resultantes pueden estar en formas de extractos, decocciones, tinturas, aceites esenciales y otros.

Los cannabinoides son compuestos derivados de plantas de cannabis, que incluyen, por ejemplo, *Cannabis sativa*, una planta anual de la familia Cannabaceae. La planta contiene aproximadamente 60 cannabinoides, que incluyen tetrahidrocannabinol (THC) y canabidiol (CBD), los cuales se pueden usar para el tratamiento de una amplia gama de condiciones médicas, que incluyen glaucoma, agotamiento por SIDA, dolor neuropático, tratamiento de espasticidad asociado con esclerosis múltiple, fibromialgia y náusea inducida por quimioterapia. Adicionalmente, estos compuestos se han reportado que presentan un efecto terapéutico en el tratamiento de alergias, trastornos autoinmunes e inflamación, infección, epilepsia, depresión, migraña, trastornos bipolares, trastornos de

ansiedad, dependencia a drogas y síndromes de abstinencia, anorexia, caquexia y regulación de la dermis. El THC es particularmente eficaz como un medicamento anti-emético y se administra para contrarrestar emesis, un efecto secundario común que acompaña el uso de analgésicos y anestésicos opioides, una terapia anti-retroviral altamente activa y quimioterapia contra el cáncer.

5 Los cannabinoides son compuestos lipofílicos y potencialmente lábiles con ácido. Debido a su naturaleza hidrofóbica, los cannabinoides se absorben escasamente de modo sistémico a partir de formas de dosificación orales debido a su baja disolución de cannabinoides en el ambiente acuoso del tracto gastrointestinal. Por lo tanto, las formulaciones orales de cannabinoides presentan baja biodisponibilidad.

10 Una forma de dosificación oral óptima de cannabinoides aún no está disponible debido al efecto metabólico sustancial del “primer paso” lo cual limita la biodisponibilidad oral de los cannabinoides a 6% [Karschner *et al*, Plasma Cannabinoid Pharmacokinetics Following Controlled Oral Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Oromucosal Cannabis Extract Administration. *Clin Chem* 2011 enero; 57(1): 66-75]. Actualmente, la cannabis medicinal se administra principalmente mediante fumar, o de manera alternativa, se consume oralmente en forma de aceite, galletas, chocolates, etc. La mayor parte de estos productos no están estandarizados, es decir, las composiciones de cannabinoides y las dosis
15 no están controladas y muestran desventajas mayores o poca biodisponibilidad, lo que resulta en la administración de dosis muy altas de cannabinoide y efectos secundarios incrementados, frecuencia de dosificación alta, alta variabilidad, poco cumplimiento por parte del paciente y vida de anaquel corta del producto debido a la inestabilidad de la formulación.

20 Aunque los extractos de cannabis son una fuente conveniente de cannabinoides, debido a la naturaleza oleosa o alquitranosa de los extractos, son difíciles de formular en forma de dosificación estandarizada sin el uso de procesos de etapas múltiples que habitualmente usan grandes volúmenes de disolventes orgánicos y equipo especializado.

Por lo tanto, existe la necesidad de procesos para preparar preparaciones de extracto botánico y, en particular, preparaciones de extracto de cannabis que sean fáciles de

manejar y formular en formas de dosificación convenientes y estandarizadas y que no requieran grandes volúmenes de disolventes orgánicos o equipo especializado. También existe la necesidad de una preparación de extracto de cannabis que tenga la ventaja adicional de biodisponibilidad incrementada de canabinoide.

Esta información de antecedentes se proporciona para mostrar información que se considera por el solicitante como de posible relevancia para la presente invención. No se reconoce admisión necesariamente, ni debe considerarse de que cualquier información precedente constituya técnica anterior contra la presente invención.

SUMARIO DE LA INVENCION

Un objetivo de la presente invención es proporcionar preparaciones de extracto botánico pulverizadas y formulaciones de las mismas. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar una preparación de extracto botánico pulverizado, el proceso comprende las etapas de: a) proporcionar una mezcla sólida de extracto botánico/metilsulfonilmetano (MSM); y b) moler la mezcla de extracto botánico sólido/MSM para proporcionar la preparación de extracto botánico pulverizado, en donde la preparación de extracto botánico pulverizado comprende una dispersión distribuida uniformemente del extracto botánico en una matriz de MSM.

En una modalidad, la mezcla de extracto botánico sólido/MSM se forma por las siguientes etapas: i) proporcionar una fase fundida de metilsulfonilmetano (MSM), ii) agregar un extracto botánico a la fase de MSM fundida para formar una mezcla líquida de extracto botánico/MSM, iii) agitar la mezcla de extracto botánico líquido/MSM hasta que el extracto botánico se ha disuelto en el MSM para formar una solución de fase única de extracto botánico/MSM, y iv) enfriar la solución de fase única de extracto botánico/MSM para formar la mezcla de extracto botánico sólido/MSM.

En otra modalidad, la mezcla de extracto botánico sólido/MSM se forma por las siguientes etapas: i) proporcionar una solución de un extracto botánico en un disolvente; ii) agregar metilsulfonilmetano (MSM) a la solución de extracto botánico para formar una mezcla de extracto botánico/MSM/disolvente, iii) agitar la mezcla de extracto botánico/MSM/disolvente hasta que se forma una solución de fase única de extracto botánico/MSM, d) remover el disolvente de la fase homogénea de extracto

botánico/MSM/disolvente para formar la mezcla de extracto botánico sólido/MSM.

En una modalidad preferida, el extracto botánico es un extracto de cannabis.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una preparación de extracto botánico pulverizado preparada usando procesos de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una preparación de extracto de cannabis pulverizada que comprende una dispersión distribuida uniformemente de un extracto de cannabis en una matriz de metilsulfonilmetano.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una forma de dosificación oral que comprende una preparación de acuerdo con la presente invención, y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación tópica que comprende una preparación de acuerdo con la presente invención y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 es una fotografía de un extracto de cannabis antes de experimentar un proceso de acuerdo con la presente invención.

La figura 2 es una fotografía de una mezcla de un extracto de cannabis y MSM antes de solidificación en un proceso de acuerdo con la presente invención.

La figura 3 es una fotografía de la preparación de extracto de cannabis pulverizado después de experimentar un proceso de acuerdo con la presente invención.

La figura 4 es una representación esquemática de un proceso de acuerdo con una modalidad de la presente invención.

La figura 5 es una representación esquemática de un proceso de acuerdo con una modalidad de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

De la manera en que se usa en la presente, el término “aproximadamente” se refiere a una variación de +/- 10% del valor nominal. Se entenderá que esta variación siempre se incluye en un valor dado proporcionado en la presente, ya sea que se denomine o no de manera específica en el mismo.

El término “sustancias botánicas” y “material botánico”, como se usa en la presente, se refiere a materiales que incluyen materiales vegetales (que incluyen, pero que no se limitan a hojas, tallos, botones, corteza, raíces y flores de plantas herbáceas y no herbáceas), algas, hongos macroscópicos y combinaciones de los mismos, de acuerdo con el uso de estos términos en el documento Botanical Drug Development, Guidance for Industry, diciembre de 2016, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research.

El término “extracto botánico” se refiere a extractos de materiales botánicos obtenidos por uno o más de los siguientes procesos: pulverización, decocción, destilación, expresión, extracción acuosa, extracción etanólica u otros procesos similares.

El término “plantas de cannabis” abarca *Cannabis sativa* de tipo silvestre y también variantes de la misma, que incluyen aquellas las cuales contienen de manera natural diferentes cantidades de los cannabinoides individuales. La *Cannabis sativa* subespecies indica incluye las variantes var. indica y var. kafiristanica, *Cannabis indica* así como plantas las cuales son el resultado de cruza genéticas, retrocruzas o híbridos de las mismas.

El término “material vegetal de cannabis” debe interpretarse en concordancia que abarca material vegetal derivado de una o más plantas de cannabis, que incluye hojas, botones, flores y tallos.

En el contexto de esta solicitud, el término “extracto de cannabis” o “extracto de una planta de cannabis”, los cuales se usan de manera intercambiable, abarca extractos de material vegetal de cannabis obtenido por uno o más de los siguientes procesos: pulverización, decocción, expresión, maceración, percolado, extracción acuosa, extracción con disolventes, por ejemplo alcoholes de 1 a 5 átomos de carbono (por ejemplo, etanol), Norflurano (HFA134a), HFA227 y dióxido de carbono líquido bajo presión, u otros procesos similares. Los extractos de cannabis pueden incluir extractos primarios preparados por estos procesos, los cuales pueden ser purificados adicionalmente, por ejemplo, por procesos de extracción, vaporización y cromatografía supercrítica o subcrítica. Cuando los disolventes tales como los que se enumeran en lo anterior se usan, el extracto resultante puede contener material liposoluble no específico, el cual opcionalmente se puede remover

por una diversidad de procesos que incluyen “tratamiento invernal” el cual involucra enfriar a -20°C, seguido por filtración para remover el lastre ceroso, extracción con dióxido de carbono líquido y por destilación.

Los “extractos de cannabis” preferidos incluyen aquellos los cuales se pueden obtener mediante el uso de cualquiera de los métodos o procesos como se conocen en el ámbito para preparar extractos a partir de material vegetal de cannabis. Los extractos preferiblemente están sustancialmente libres de ceras y otro material liposoluble no específico, pero preferiblemente contienen sustancialmente la totalidad de los cannabinoides presentes de modo natural en la planta, de manera más preferible en sustancialmente las mismas relaciones en las cuales se encuentran en una planta de cannabis intacta.

El metilsulfonilmetano, o MSM, se le ha proporcionado la denominación “GRAS” (reconocido generalmente como inocuo), y ha sido aprobado para uso en sustancias farmacéuticas, alimentos y cosméticos. También se le ha denominado como dimetilsulfona o metilsulfona.

El término “matriz” o “matriz de extracto botánico/MSM”, como se usa en la presente especificación, se refiere a una solución distribuida uniformemente de un extracto botánico en un disolvente de MSM sólido. El término “matriz de extracto de cannabis/MSM”, como se usa en la presente especificación, se refiere a una solución distribuida uniformemente de un extracto de cannabis en un disolvente MSM sólido.

A menos que se defina en otro sentido, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado al entendido habitualmente por una persona comúnmente experta en el ámbito al cual pertenece la invención.

La presente invención proporciona una preparación de extracto botánico que comprende la combinación de un extracto botánico en una matriz de metilsulfonilmetano (MSM), en donde la preparación está en forma de polvo que es fácil de manejar y formular en formas de dosificación convenientes y estandarizadas. En una modalidad preferida, el extracto botánico es un extracto de cannabis.

Sin intención de unirse a teoría alguna, la preparación de extracto botánico pulverizado de la presente invención se puede entender que es una dispersión distribuida uniformemente del extracto botánico en una matriz de MSM. En una modalidad preferida,

el extracto botánico es un extracto de cannabis. En tal modalidad, la combinación del extracto de cannabis y MSM proporciona de manera adicional una composición que tiene la ventaja adicional de biodisponibilidad incrementada de cannabinoides cuando se administra a un sujeto, en relación a formulaciones que no contienen la matriz de MSM.

En una modalidad, la composición comprende aproximadamente 75% a aproximadamente 95% en peso de MSM y aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso del extracto botánico.

En una modalidad, la preparación de extracto botánico pulverizado consiste esencialmente del extracto botánico en una matriz de MSM.

En una modalidad, la preparación de extracto de cannabis pulverizado consiste esencialmente del extracto de cannabis en una matriz de MSM.

En ciertas modalidades, la matriz de extracto botánico pulverizado/MSM opcionalmente se puede combinar con uno o más compuestos/ingredientes inactivos, neutros, los cuales pueden ser excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables y que incluyen, pero que no se limitan a aglutinantes, antioxidantes, adyuvantes, sinérgicos y/o conservadores.

En ciertas modalidades, las preparaciones de extracto botánico pueden incluir adicionalmente agentes de encapsulamiento conocidos en el ámbito (es decir, fosfolípidos, ciclodextrinas, etc.) para encapsular las sustancias activas. Estos agentes encapsulantes se pueden usar con o sin el uso de disolventes acuosos u orgánicos.

En ciertas modalidades, las preparaciones de extracto botánico pulverizado/MSM opcionalmente se pueden combinar con uno o más componentes adicionales farmacéuticamente activos.

Los procesos de la presente invención son adecuados particularmente para preparar una preparación de extracto de cannabis pulverizado que puede ser manejada y manipulada más fácilmente en comparación con un extracto de cannabis que no ha sido procesado de acuerdo con la presente invención, el cual típicamente está en forma de una sustancia oleosa, alquitranosa que es difícil de manipular, transferir y medir. La presente invención, por lo tanto, también proporciona procesos de formulación que suministran rutas convenientes para las preparaciones de extracto de cannabis de la presente invención.

De acuerdo con una modalidad de la invención, se proporciona un proceso para preparar la preparación de extracto botánico pulverizado que usa el uso de MSM fundido como un disolvente para el extracto botánico. En esta modalidad, el proceso involucra agregar el extracto botánico a una fase de MSM fundido con agitación para proporcionar una mezcla de extracto botánico/MSM, y agitar la mezcla resultante hasta que se forma una solución de extracto botánico de fase única/MSM. La solución de fase única de extracto botánico/MSM se permite que se enfríe hasta que la mezcla solidifica y la masa sólida resultante se muele para proporcionar la preparación de extracto botánico pulverizado, en donde la preparación de extracto botánico pulverizado comprende una dispersión distribuida uniformemente del extracto botánico en una matriz de MSM. En una modalidad preferida, el extracto botánico es un extracto de cannabis.

De acuerdo con otra modalidad de la invención, se proporciona un proceso para preparar la preparación de extracto botánico pulverizado que hace utilización del uso de disolventes para solubilizar inicialmente el extracto botánico. En esta modalidad, el proceso involucra la disolución previa del extracto botánico en un disolvente adecuado para proporcionar una solución del extracto botánico. Se agrega MSM a la solución de extracto botánico para proporcionar una mezcla de extracto botánico/MSM/disolvente, la cual se agita hasta que se forma una solución de extracto botánico de fase única/MSM. El disolvente subsecuentemente se remueve usando cualquiera de los procesos de remoción de disolvente adecuados, hasta que se forma un residuo de extracto botánico sólido/MSM. El residuo resultante de extracto botánico sólido/MSM se muele para proporcionar la preparación de extracto botánico pulverizado, en donde la preparación de extracto botánico pulverizado comprende una dispersión distribuida uniformemente del extracto botánico en una matriz de MSM. En una modalidad preferida, el extracto botánico es un extracto de cannabis.

En una modalidad, la relación en peso del extracto botánico respecto al disolvente es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4.

En una modalidad, el disolvente usado para disolver previamente el extracto botánico es un alcohol inferior. En una modalidad preferida, el disolvente es etanol.

Los procesos de la presente invención son sencillos, rápidos, eficientes y

rentables y se pueden llevar a cabo usando equipo comercial estándar disponible ampliamente. Estos procesos también se pueden incrementar fácilmente y no requieren el uso de grandes volúmenes de disolventes orgánicos.

En aquellas modalidades en donde la preparación de extracto botánico pulverizado/MSM se combina opcionalmente con uno o más ingredientes neutros inactivos o uno o más componentes farmacéuticamente activos adicionales, los ingredientes opcionales se pueden agregar durante el proceso de preparar la preparación pulverizada, por ejemplo, mientras la mezcla aún se encuentra en forma líquida y antes de que se obtenga el producto sólido.

De manera alternativa, los ingredientes opcionales se pueden agregar a la preparación pulverizada después de que se ha completado el proceso de preparación de la preparación pulverizada y antes de la formulación adicional en formas de dosificación adecuadas.

De acuerdo con la presente invención, la preparación de extracto botánico pulverizado/MSM se puede incorporar adicionalmente en diferentes formas de dosificación, de acuerdo con los procesos de formulación como se conocen en el ámbito.

Algunas modalidades de la invención están dirigidas a formas de dosificación que se formulan como artículos sólidos adecuados para administración sublingual u oral, como por ejemplo trociscos, grageas, píldoras, tiras de disolución oral, cápsulas o bolos. Estas formas de dosificación sólida habitualmente comprenden excipientes adicionales. Se pueden preparar al mezclar primero la preparación de extracto botánico pulverizado/MSM de la presente invención con uno o más excipientes adecuados seguido por moldeado o compresión de la mezcla combinada. Las grageas y los trociscos tanto duros como masticables están dentro del ámbito de la invención. En una modalidad, la forma de dosificación oral se formula como cápsulas en las cuales la preparación de extracto botánico pulverizado/MSM está encapsulada en cápsulas de gelatina suave o dura.

El término “portador” se refiere a una sustancia que sirve como un vehículo para mejorar la eficiencia de suministro y la eficacia de una composición farmacéutica.

El término “excipiente” se refiere a una sustancia farmacológicamente inactiva que está formulada en combinación con un ingrediente farmacológicamente activo

de una composición farmacéutica y que incluye, pero que no se limita a desintegrantes, lubricantes, saborizantes, agentes de volumen, aglutinantes, materiales de relleno, diluyentes, conservadores, antioxidantes y adyuvantes, sinérgicos y productos usados para facilitar la absorción o solubilidad del medicamento o para otras consideraciones farmacocinéticas.

5 El término “aglutinante” se refiere a una sustancia o compuesto que promueve, proporciona o mejora la cohesión, es decir, una sustancia que provoca que los componentes de una mezcla se cohesionen para formar un artículo sólido que posee integridad.

10 Algunas modalidades de la invención se dirigen a formas de dosificación que se formulan como formulaciones tópicas, que incluyen pero que no se limitan a cremas, ungüentos y gel, usando métodos de formulación que son conocidos en el ámbito. En una modalidad, la formulación tópica es un parche transdérmico, usando métodos y tecnologías de formulación como se conocen en el ámbito.

Algunas modalidades de la invención se dirigen a formas de dosificación que se formulan como artículos sólidos adecuados para administración como óvulos vaginales o supositorios rectales, usando métodos de formulación que se conocen en el ámbito.

15 Algunas modalidades de la invención se dirigen a formas de dosificación que se formulan como líquidos, que incluyen pero que no se limitan a emulsiones, liposomas, dispersiones, aceites y tinturas, usando métodos de formulación como se conocen en el ámbito.

20 Algunas modalidades de la invención se dirigen a formas de dosificación que se formulan como bebidas y comestibles, en donde la preparación de extracto botánico pulverizado/MSM se incorpora en los productos alimenticios y de bebida.

Algunas modalidades de la invención se dirigen a formas de dosificación que se formulan como formulaciones en forma adecuada para fumar o de vapor.

Los aglutinantes típicos que se pueden usar para la formulación de las formas de dosificación mencionadas en lo anterior incluyen, sin limitación, glicéridos naturales, sintéticos o semisintéticos, coco-glicéridos hidrogenados, aceite mineral,

celulosa, metilcelulosa y otros derivados de celulosa, gelatinas, almidones, sacarosa y derivados de sacarosa, lactosa y derivados de lactosa, siliconas (por ejemplo, dimeticona, copolímero de bis-vinildimeticona/dimeticona), miristato de isopropilo, palmitato de isoestearilo, polivinilpirrolidona y derivados, y poliglicoles, por ejemplo, polietilenglicoles (PEG), óxidos de polietileno (POE), metoxipolietilenglicoles, polipropilenglicoles, polibutilenglicoles o derivados de los mismos que tengan un peso molecular que sea suficiente para proporcionar la dureza necesaria y el tiempo para disolución de la forma de dosificación; por ejemplo, el peso molecular aceptable puede estar dentro del intervalo de entre aproximadamente 1,000 daltons y aproximadamente 8,000 daltons. En algunas modalidades, se puede usar PEG-1450 o PEG-400. Los ejemplos no limitantes de algunos derivados de poliglicol específicos que se pueden usar son: (a) PEG-laureatos y dilaureatos (por ejemplo, laureatos de PEG-10, PEG-12, PEG-20, PEG-32, dilaureatos de PEG-20 y PEG-32, lauratos de PEG-20-glicerilo, PEG-30-glicerilo y PEG-40-glicerilo, laurato de PEG-80-sorbitán); (b) oleatos, dioleatos y trioleatos de PEG (por ejemplo, oleatos de PEG-12, PEG-15, PEG-20, PEG-32, PEG-200 y PEG-400, dioleatos de PEG-20 y PEG-32, trioleato de PEG-20, trioleato de PEG-25-glicerilo, oleatos de PEG-20-glicerilo y de PEG-30-glicerilo, oleato de PEG-40-sorbitán); (c) estearatos y diestearatos de PEG (por ejemplo, estearatos de PEG-15, PEG-40, PEG-100, diestearato de PEG-32 y estearato de PEG-20-glicerilo); (d) derivados de PEG de aceite de ricino, de semilla de palma, de maíz y de soya (por ejemplo, aceites de ricino de PEG-35, PEG-40 y PEG-60, aceites de ricino hidrogenados de PEG-40, PEG-50 y PEG-60, aceite de semilla de palma PEG-40, aceite de maíz PEG-60, esteroles de soya PEG-30-); (e) otros derivados de PEG (por ejemplo, colesterol de PEG-24 y PEG-30, fitosterol de PEG-25, glicéridos de caprato/caprilato de PEG-6 y PEG-8, PEG-100 succinato de tocoferilo, productos de PEG-15-100 octilfenol y productos de PEG-10-100 nonilfenol); (f) otros productos como por ejemplo 10-laurato de poliglicerilo, éteres de lauril o de POE-9 y POE-23, éteres de oleilo de POE-10 y POE-20, POE-20-esteariléter, polisorbato-20 (Tween 20), polisorbato-80 (Tween 80), 10-oleato de poliglicerilo, Tween 40, Tween 60, monoestearato, monolaurato y monopalmitato de sacarosa y diversos productos de la serie Poloxamer.

Las formas de dosificación de la presente invención se pueden formular,

según sea apropiado, para incluir desintegrantes que incluyen, pero que no se limitan a almidón, derivados de celulosa y alginatos, carboximetilcelulosa de sodio reticulada (croscarmelosa de sodio), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona).

Las formas de dosificación de la presente invención se pueden formular, según sea apropiado, para incluir fluidizantes que incluyen pero que no se limitan a dióxido de silicio, silicio anhidro coloidal y otros compuestos de sílice y/o lubricantes que incluyen ácido esteárico y sales de los mismos, como por ejemplo estearato de magnesio.

Los excipientes típicos que se pueden usar para la formulación de las formas de dosificación mencionadas en lo anterior incluyen, sin limitación, gelatina, sodio, sacarina, manitol, esteviósido, aceite de menta piperita, sabor de cereza, aceite de limón y sabor de frambuesa.

Como se establece en lo anterior, las formas de dosificación opcionalmente se pueden formular para comprender adicionalmente uno o varios antioxidantes. Si se usan antioxidantes, los ejemplos no limitantes de los mismos que se pueden usar incluyen acetato de α -tocoferol, bisulfito de sodio y acetona, acetilcisteína, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, cisteína, clorhidrato de cisteína, tocoferol natural, tocoferol sintético, ditiotreitól, monotioglicerol, ácido nordihidroguaiarético, galato de propilo, bisulfito de sodio, sulfoxilato de sodio y formaldehído, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, tiosulfato de sodio, tiourea y tocoferoles.

Como se establece en lo anterior, las formas de dosificación opcionalmente se pueden formular para comprender de manera adicional uno o más adyuvantes o sinérgicos. Si se usan adyuvantes o sinérgicos, los ejemplos no limitantes de estos que se pueden usar incluyen ácido cítrico, EDTA (etilendiaminotetraacetato) y sales, sulfato de hidroxiquinolina, ácido fosfórico y ácido tartárico.

Como se establece en lo anterior, las formas de dosificación opcionalmente pueden comprender de manera adicional uno o varios conservadores. Si se usan conservadores, los ejemplos no limitantes de aquellos que se pueden usar incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico y sales, alcohol bencílico, ácido

bórico y sales, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilmetilamonio, clorobutanol, clorocresol, gluconato de clorhexidina o acetato de clorhexidina, cresol, etanol, imidazolidinilurea, metacresol, metilparabeno, nitromersol, o-fenilfenol, parabenos, fenol, acetato/nitrato fenilmercúrico, propilparabeno, benzoato de sodio, ácidos sórbico y sales, alcohol o-feniletílico y timerosal.

En una modalidad, la cantidad de ingredientes inactivos incluidos en una forma de dosificación dada puede ser de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 99% en peso de la forma de dosificación final. En una modalidad, la cantidad de ingredientes inactivos incluidos en una forma de dosificación dada puede estar entre aproximadamente 20% y aproximadamente 90% en peso de la forma de dosificación final. En una modalidad, la cantidad de ingredientes inactivos incluidos en una forma de dosificación dada puede estar entre aproximadamente 30% y aproximadamente 70% en peso de la forma de dosificación final. En una modalidad, la cantidad de ingredientes inactivos incluidos en una forma de dosificación dada puede estar entre aproximadamente 40% y aproximadamente 60% en peso de la forma de dosificación final. En una modalidad, la cantidad de ingredientes inactivos incluidos en una forma de dosificación dada puede estar entre aproximadamente 75% y aproximadamente 98% en peso de la forma de dosificación final.

La invención ahora se describirá con referencia a ejemplos específicos. Se entenderá que los siguientes ejemplos están destinados a describir modalidades de la invención y no se pretende que limiten la invención en modo alguno.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Proceso de fundido de MSM

Lo siguiente es un proceso ejemplar para la formación de una matriz de MSM/extracto botánico de la presente invención, en donde el extracto botánico es un extracto de cannabis, de acuerdo con una modalidad de la presente invención.

1) En un recipiente apropiado equipado con un agitador ajustado a velocidad media, se calientan 18.5 g de MSM a una temperatura entre 109 y 120°C hasta que se funde por completo.

2) Una vez que se ha fundido el MSM, se agregan 1.05 g de extracto de

canabis.

3) Se continua la agitación hasta que la totalidad del extracto de cannabis sea disuelto en el MSM fundido.

4) Se agita durante 5 a 10 minutos adicionales y después se retira de la fuente de calor.

5) Se transfiere de inmediato la mezcla líquida en bandejas o se deja en el recipiente para que se enfríe hasta la temperatura ambiente.

6) Una vez enfriado, la mezcla líquida solidifica y el producto sólido se muele hasta un producto en polvo que tiene el tamaño de partícula deseado.

EJEMPLO 2: Proceso de disolvente + MSM

Lo siguiente es un proceso ejemplar para la formación de una matriz de MSM/extracto botánico de la presente invención, en donde el extracto botánico es un extracto de cannabis, de acuerdo con una modalidad de la presente invención.

1) En un recipiente apropiado de destilación/evaporación (evaporador giratorio, marmita de vacío, etc.), una solución de 1.05 g de extracto de cannabis se disuelve en 4.20 g de etanol (relación en peso 1:4 de extracto: disolvente).

2) Se agregan 18.5 g de MSM a la solución producida en la etapa 1.

3) Se calienta el recipiente que contiene MSM/solución de extracto de cannabis, opcionalmente bajo presión reducida para evaporar el disolvente para proporcionar un residuo sólido.

4) El residuo sólido se recolecta y muele hasta un producto en polvo que tiene el tamaño de partícula deseado.

EJEMPLO 3: Forma de dosificación sublingual

Lo siguiente es una formulación sublingual ejemplar preparada con los ingredientes enumerados en la tabla 1. Se prepara una matriz de MSM/extracto de cannabis de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

Tabla 1

ingrediente	%	mg
-------------	---	----

matriz de MSM/extracto de cannabis	37.74	100
dióxido de silicio	0.38	1
sabor natural de menta piperita	0.18	0.5
estearato de magnesio	1.13	3
ácido esteárico	1.02	2.7
croscarmelosa de sodio	0.38	1
manitol	59.16	156.8
	100.0	265

Los ingredientes se combinan y se comprimen en forma de una tableta sublingual.

EJEMPLO 4: Forma de dosificación de placebo

Se elaboró una formulación de placebo para uso como una comparación preparada con los ingredientes enumerados en la tabla 2

Tabla 2

ingrediente	%	mg
dióxido de silicio	0.38	1
sabor natural de menta piperita	0.18	0.5
estearato de magnesio	1.13	3
ácido esteárico	1.02	2.7
croscarmelosa de sodio	0.38	1
manitol	96.9	256.8
	100.0	265

Los ingredientes se combinan y comprimen en forma de una tableta sublingual.

EJEMPLO 5: Forma de dosificación de supositorio

Lo siguiente es una forma de dosificación de supositorio ejemplar preparada

con los ingredientes enumerados en la tabla 3. Se prepara la matriz de MSM/extracto de cannabis de acuerdo con el proceso descrito en el ejemplo 1.

Tabla 3

ingrediente	%	mg
glicéridos semisintéticos	48.39	1354.5
glicéridos de coco hidrogenado	48	1315.5
matriz de MSM/extracto de cannabis	3.61	100
	100	2770

Los ingredientes se combinan y moldean en una forma de dosificación de supositorio rectal.

EJEMPLO 6: Ensayo de tableta sublingual

Una tableta sublingual como se describe en el ejemplo 3, se formula para proporcionar una concentración de dosificación de THC efectiva de entre 2.5 y 5.0 mg de THC (la “tableta de prueba”) que se usa en un ensayo cruzado comparativo como sigue. Se administra una tableta de prueba a cada uno de 3 de nuestros miembros del equipo de laboratorio contra un brazo placebo, de una manera a ciegas. Cada miembro del equipo quien recibió una tableta de prueba observó el inicio de diversos efectos en los siguientes 5 a 15 minutos de administración, que varían desde una sensación de bienestar, euforia, descripción de un estado relajado/cómodo, sensación placentera de “piel de gallina” de la parte superior del cuerpo. Los efectos se reportó que duran aproximadamente 1.5 a 2.5 horas de duración.

EJEMPLO 7: Ensayo de supositorio rectal

Un supositorio rectal, como se describe en el ejemplo 5, formulado para proporcionar una concentración de dosificación de THC eficaz de entre 2.5 a 5.0 mg de THC (el “supositorio de prueba”) se usó en un ensayo como sigue. Se administró un supositorio de prueba a cada uno de 2 de nuestros miembros del equipo de laboratorio. Ambos miembros del equipo reportaron la presentación de efectos aproximadamente 30 a 45 minutos después de la administración. Los efectos que se experimentaron varían desde

una sensación de bienestar, euforia, incremento ligero percibido en la frecuencia cardíaca y en el nivel de energía y claridad en el pensamiento. Los efectos duraron sobrepasando las 2.5 horas.

Es evidente que las modalidades precedentes de la invención son ejemplos y que pueden variar de muchas maneras. Estas variaciones, presentes o futuras, no se deben considerar como una desviación del espíritu y alcance de la invención y la totalidad de estas modificaciones, como serían obvias para una persona experta en el ámbito, se pretende que estén incluidas dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

5

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar una preparación de extracto botánico pulverizado, caracterizado porque comprende las etapas de:

- a) proporcionar una mezcla sólida de extracto botánico/MSM; y
- b) moler la mezcla de extracto botánico sólido/MSM para proporcionar la preparación de extracto botánico pulverizado,

5 en donde la preparación de extracto botánico pulverizado comprende una dispersión distribuida uniformemente del extracto botánico en una matriz de MSM.

2. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla de extracto botánico sólido/MSM se forma por las siguientes etapas:

- i) proporcionar una fase fundida de metilsulfonilmetano (MSM),
- 10 ii) se agrega un extracto botánico a la fase de MSM fundida para formar una mezcla líquida de extracto botánico/MSM,

iii) se agita la mezcla de extracto botánico líquido/MSM hasta que el extracto botánico se ha disuelto en el MSM para formar una solución de extracto botánico/MSM en fase única, y

iv) se enfría la solución de extracto botánico/MSM en fase única para formar la mezcla sólida de extracto botánico/MSM.

15 3. El proceso de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque comprende además una etapa de agregar un agente de encapsulamiento o portador a la mezcla de extracto botánico/MSM antes del enfriamiento.

4. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla de extracto botánico sólido/MSM se forma por las siguientes etapas:

- i) proporcionar una solución de un extracto botánico en un disolvente;
- 20 ii) agregar metilsulfonilmetano (MSM) a la solución de extracto botánico para formar una mezcla de extracto botánico/MSM/disolvente,

iii) agitar la mezcla de extracto botánico/MSM/disolvente hasta que se forme una solución de extracto botánico en fase única/MSM,

iv) remover el disolvente de la fase homogénea de extracto botánico/MSM/disolvente para formar la mezcla de extracto botánico sólido/MSM.

5. El proceso de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque comprende además una etapa de agregar un agente encapsulante o portador de la mezcla de extracto botánico/MSM antes de la remoción del disolvente.

6. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el extracto botánico es un extracto de cannabis.

7. Una preparación de extracto botánico pulverizado caracterizada porque se prepara usando el proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Una preparación de extracto de cannabis pulverizado, caracterizada porque comprende una dispersión distribuida uniformemente de un extracto de cannabis y una matriz de metilsulfonilmetano.

9. La preparación de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque comprende además uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

10. Una forma de dosificación, caracterizada porque comprende una preparación de conformidad con la reivindicación 7 u 8, y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

11. La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación es una forma de dosificación oral que se selecciona de un trocisco, una gragea, una píldora, una tira de disolución oral, una tableta, una cápsula o un bolo.

12. La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación es una forma de dosificación oral formulada como una bebida o un producto comestible, y en donde la composición de extracto de cannabis pulverizado/MSM se incorpora en el producto alimenticio.

13. La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación se formula como un óvulo vaginal o un supositorio rectal.

14. La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación se formula como una emulsión, un liposoma,

una dispersión, un aceite o una tintura.

15. La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación es una formulación adecuada para fumar o vaporizable.

16. Una formulación tópica caracterizada porque comprende una preparación de conformidad con la reivindicación 7 ú 8 y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

17. La formulación tópica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque la formulación tópica es una crema, un ungüento o un gel.

18. La formulación tópica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque la formulación tópica es un parche transdérmico.

5

10

15

20

25

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una preparación de extracto botánico pulverizado que comprende una dispersión distribuida uniformemente de un extracto botánico en una matriz de metilsulfonilmetano, procesos para elaborar las preparaciones y formas de dosificación que comprenden las preparaciones.

5

10

15

20

25