

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137508- -00007-0000

Fecha: 2011-09-13 12:27:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 15

Señor Director
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

Re.: Expediente No. 07 137.508
Fase Nacional de Solicitud
de Patente PCT a nombre de
EURO – CELTIQUE S.A.
Código 011 – 378 - 467

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. Siguiendo precisas instrucciones de me representada adjunto estoy presentando un nuevo capítulo reivindicatorio para su examen, el cual ha sido debidamente revisado y corregido.
2. se hacen las siguientes aclaraciones acerca del nuevo capítulo reivindicatorio presentado:
 - a.) En la Reivindicación 10 los pasos I a IV son métodos alternativos para la preparación de una composición o formas de dosis, separadas por la expresión "o". Esto fue clarificado al reformar dicha reivindicación y separar claramente el término "o" de los pasos del método.
 - b.) En el concepto técnico se sostiene que las Reivindicaciones 2 y 4 no agrega características técnicas a lo presentado como reivindicación independiente 1. Se debe precisar que la Reivindicación 1 está dirigida a una composición en tanto que la Reivindicación 3 está dirigida a una forma de dosis. Las reivindicaciones correspondientes 2 y 4 difieren de las Reivindicaciones 1 y 3, respectivamente. Mientras la Reivindicación 1 está dirigida a una composición que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, la Reivindicación 2 se encuentra dirigida a una composición que comprende dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol,

en donde dicha composición es formulada con trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino. La misma consideración aplica a las Reivindicaciones 3 y 4.

Por lo tanto es claro que las Reivindicaciones 2 y 4, respectivamente, sí agregan materia adicional a las Reivindicaciones 1 y 3.

- c.) El Examinador sugiere presentar fusionado el alcance de las Reivindicaciones 13 y 14 y hacerlas dependientes de la Reivindicación 1.

Mi representada no está de acuerdo con esta sugerencia. En efecto, la Reivindicación 13 está dirigida a un método de preparación de una composición, en tanto que la Reivindicación 14 se refiere a un método de preparación de una forma de dosis. Más aun, la Reivindicación 14 requiere una cantidad efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, mientras la Reivindicación 13 solamente requiere la presencia de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino

- d.) Igualmente el Examinador sugiere que la Reivindicación 20 sea dependiente de la Reivindicación 15. En tanto que la Reivindicación 15 se refiere a la mezcla de un agente adicional con efecto adverso del trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino en la preparación de una forma de dosis en general, la Reivindicación 20 se refiere a una forma de dosis de liberación controlada. Debido a que estas dos características son completamente diferentes, no se puede aceptar hacer dependiente la Reivindicación 20 de la 15.

- e.) Lo anterior también se aplica a la Reivindicación 25. Esta reivindicación se refiere a la preparación de una forma de dosis de liberación controlada, y por lo tanto no se puede hacer dependiente de la Reivindicación 15.

3. El Examinador además opina que todas las reivindicaciones, sobre todo las reivindicaciones 1 y 15, carecen de nivel inventivo sobre D1 (US 2003/229027) en combinación con D2 (Singhal et al., Advanced Drug Delivery Reviews). Sostiene el concepto técnico que D1 revela una composición farmacéutica que comprende cannabinoides naturales, como Δ^9 -tetrahydrocannabinol, y presuntamente la estabilidad aumentada de los compuestos cristalinos en general se conoce a partir de D2.

4. Según considera la sociedad solicitante, parece que la argumentación del Examinador es retrospectiva. D2 solamente revela en términos generales cómo

la estabilidad física y la estabilidad química de los fármacos pueden verse afectadas por el polimorfismo de un fármaco. Nada dentro de D2 indica que trans-(-)- Δ^9 -THC específicamente cristalino sea más estable que la forma no cristalina. Además, la presente solicitud difiere de la combinación de D1 y D2 en grado sustancial. D1 revela el uso de trans-(-)- Δ^9 -THC en contraposición con el uso de trans-($\pm$)- Δ^9 -THC de la presente solicitud.

5. D1 se relaciona con el uso de compuestos cannabinoides naturales en la preparación de composiciones farmacéuticas (ver p.ej. D1, reivindicación 1, título, o párrafo 9, Resumen de la invención). Es bien conocido del estado de la técnica que el producto natural corresponde a trans-(-)- Δ^9 -THC. Esto, entre otras cosas, también está consignado en G. Jones et al., (citado en la solicitud, copia anexa) en el primer párrafo, en donde se lee:

“Los efectos psicofarmacológicos de la cannabis se atribuyen principalmente a Δ^1 -trans-3,4, tetrahidrocannabinol (1^9 -THC), un compuesto que es ópticamente activo y que existe de forma natural solamente en la forma levógira”.

En este contexto que el Δ^1 -THC es la nomenclatura antigua del Δ^9 -HC y que los dos compuestos son idénticos. La forma levógira es el menos enantiómero, es decir, (-)- Δ^9 -THC, o (*l*)- Δ^9 -THC.

Por tanto, se sabe que el (-)- Δ^9 -THC tiene un efecto psicofarmacológico pero también se sabe que esta forma de THC no es particularmente estable. Es una diana tanto para la presente solicitud como para D1 ofrecer formas o formulaciones estables de (-)- Δ^9 -THC.

6. Sin embargo, la presente solicitud, difiere de D1 en el uso de trans-($\pm$)- Δ^9 -THC en forma cristalina, es decir, una mezcla de (+)- Δ^9 -THC y (-)- Δ^9 -THC en forma cristalina. En contraposición con esto, D1 sugiere el uso de complejos de azúcar para la estabilización de trans-(-)-THC. D1 no revela el uso de THC cristalino, ni el uso de los dos enantiómeros. Antes bien, se usa la forma natural (es decir, el enantiómero menos) (ver p.ej., los párrafos 27, 29, 30 y 31 de D1). Además se afirma en D1 en el párrafo 128 que “se sabe que el THC no cristaliza fácilmente”.

14

Por ello, a partir de la revelación de D1, la persona medianamente versada en la técnica no usaría los dos enantiómeros, ni la forma cristalina de los mismos.

7. Los inventores han encontrado ahora que el uso de la mezcla cristalina de los dos enantiómeros del Δ^9 -THC conduce a una forma más estable del compuesto deseado (ver, p.ej. página 19, líneas 10 a 21 del documento de la publicación del PCT).

Esta solución no resulta obvia a la luz del estado de la técnica.

Una persona medianamente versada en la técnica no podría aprender de D2 que una mezcla de los dos enantiómeros, es decir trans-(+)- Δ^9 -THC, el Δ^9 -THC en forma cristalina es más estable que los cristales del trans-(-)- Δ^9 -THC.

8. Además, no es usual que la persona versada en la técnica use un segundo enantiómero de un compuesto que se considera activo. Más bien, una persona medianamente versada en la técnica prefiere usar enantiómeros puros, y evitaría una mezcla de varios enantiómeros. Esto está especialmente dentro de la opinión de que el enantiómero más es menos activo que el enantiómero menos, o incluso que es inactivo. Este hecho ya se conocía desde hace varios años en, p.ej. G. Jones et al., (como se cita en la solicitud). En ese documento se dice que *"hace poco, Edery et al., encontraron el enantiómetro sintético de (+)- Δ^1 -THC es por lo menos 20 veces menos potente que el (-)- Δ^9 -THC en suscitar cambios de conducta en monos rhesus"* (ver G. Jones et al., primer párrafo en la página 439). Síe cree que la actividad farmacológica del enantiómero examinado puede en efecto ser causada por "impurezas" del otro enantiómero menos. De nuevo, les rogamos que tengan en mente que el Δ^1 -THC es el nombre antiguo del Δ^9 -THC.
9. Desde 1973 se sabe que el enantiómero más prácticamente no tiene efecto psicofarmacológico, en comparación con el enantiómero menos. No solo por esta razón, la persona medianamente versada en la técnica usualmente no aplicará el otro enantiómero menos potente o inactivo en una composición farmacéutica. Además se sabe que algunos enantiómeros pueden tener efectos secundarios negativos. De manera parecida, D1 ni siquiera considera formular el compuesto activo en su mezcla enantiomérica, aunque también va

dirigido al mismo problema técnico de la presente solicitud, es decir, proporcionar formulaciones estables de Δ^9 -THC.

Solamente por esta razón, el objeto de las presentes reivindicaciones pendientes 1 a 15 no es derivable de una combinación de D1 y D2, y se le debe reconocer el nivel inventivo.

10. Para mayor respaldo de la actividad inventiva de la presente invención, me permito dirigir al Examinador a los siguientes datos, que muestran la superior estabilidad de la forma cristalina del trans-($\pm$)- Δ^9 -THC de la presente invención sobre el enantiómero farmacológicamente activo trans-(-)- Δ^9 -THC.

En este contexto, previamente se han presentado a ese Despacho los siguientes documentos:

Fairbairn et al., J. Pharm. Pharmac., 1976,28, Páginas 1 a 7, titulado: "The Stability of Cannabis and its Preparations on Storage", así como Shoyama et al., Journal of Natural Products, Vol. 46, No. 5, p. 633 a 637, titulado: "*Preparation and Stability of Δ^9 -THC- β -cyclodextrin inclusion complex*".

Fairbairn et al., describen la inestabilidad del ingrediente activo trans- Δ^9 -THC (de nuevo, se usa la nomenclatura antigua Δ^1 -THC). Este artículo muestra claramente cuán rápido se deteriora el Δ^9 -THC bajo la luz. A este respecto, les rogamos que dirijan la atención del Examinador a la anotación 1 de la Tabla I de la página 3 de este artículo. Después de 6 días exposición a la luz a 20°C, solo se retiene 9% del contenido original del Δ^9 -THC. Los autores de este artículo sugieren que el efecto de luz también convierte THC a productos poliméricos que no pueden ser detectados por métodos usuales de cromatografía de gas-líquido (GLC), o cromatografía líquida fina (ver el último párrafo en la página 7 de este artículo).

Esta observación está en completa armonía con la observación del solicitante, que en varias oportunidades experimentó que el trans- Δ^9 -THC en solución de isopropanol heptano, después de purificación cromatográfica, rápidamente se vuelve púrpura y luego marrón oscuro en cuestión de minutos.

11. Otra evidencia de la inestabilidad del trans - Δ^9 -THC se da en el artículo de Shoyama et al. En el primer párrafo de este artículo se afirma que "el mayor principio activo de la marihuana, Δ^9 -THC, es un compuesto frágil con respecto a luz, la auto-oxidación, la alta temperatura, medio ácido y la oxidación de radicales libres". Los autores de este artículo esquematizaron las principales vías de la descomposición del compuesto. Además han investigado la estabilidad de Δ^9 -THC en diversas condiciones. En este contexto, les rogamos que dirijan la atención del Examinador a la Tabla 1 en la página 635 que proporciona datos sobre la estabilidad del Δ^9 -THC. Por ejemplo, la entrada 3 de la Tabla 1 muestra los datos de estabilidad del compuesto 1 (Δ^9 -THC) a 30°C bajo oxígeno en la oscuridad durante cinco meses. Se puede derivar de la Tabla que solo se recupera 2,7% del Δ^9 -THC original. Además, 30% de la composición es cannabinal (un producto de descomposición) y el resto corresponde probablemente a productos poliméricos que no son detectados por TLC, como también se mencionó arriba en el artículo de Fairbairn et al.
12. Además, anexa encontrarán una hoja de datos sobre estabilidad de la mezcla racémica de Δ^9 -THC, medida por el solicitante. Por ejemplo, la muestra RT0155-43 a los cuatro meses a temperatura ambiente exhibe 85,64% de la mezcla racémica de Δ^9 -THC, comenzando desde un valor inicial de 90,79%. Normalizado a los valores de Shoyama et al., es decir, a una cantidad inicial de 100%, esto corresponde a una recuperación de 94,33%. Después de seis meses (ver muestra RT0155-96), todavía se recuperaba 81% del Δ^9 -THC racémico, correspondiente a un valor normalizado de 89,66%. Esto todavía es mucho más alto que el mejor experimento de almacenamiento realizado por Shoyama et al., que demuestra una recuperación de 76,6% después de cinco meses, pero en la oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno, es decir, sin la presencia de oxígeno.

Estos resultados muestran claramente que la estabilidad de trans- (+)- Δ^9 -THC en forma cristalina mejora en grado significativo con respecto a trans- Δ^9 -THC sencillo. Shoyama et al, solo lograron recuperar 2,7% del enantiómero único después de cinco meses, en tanto que el Solicitante logró recuperar 89,66% de la mezcla racémica del compuesto después de seis meses de almacenamiento a temperatura ambiente. Este resultado es inesperado, también a la luz de D2.

A

Además, el uso de los dos enantiómeros en un cristal no es enseñado o sugerido por D2.

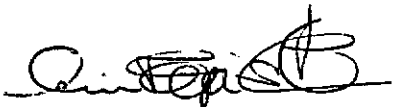
13. En resumen, mi representada ha demostrado a todas luces que las composiciones inventivas de la presente invención ofrecen superior estabilidad, y por lo tanto composiciones farmacéuticas, que comprenden el trans-(±)-Δ9-THC por primera vez, lo cual da lugar a una prolongación de la vida útil de los productos. El objeto reivindicado por esto es inventivo con respecto a los antecedentes del estado de la técnica citados.

Además de los documentos arriba citados de Fairbairn et al. y Shoyama et al, también se ha aportado previamente el artículo escrito por Fahrenholtz et al., los cuales tres documentos fueron solicitados por el Examinador.

14. Teniendo en cuenta lo dispuesto por el Consejo de Estado en sentencia proferida dentro del Expediente No. 7684 el 22 de Octubre de 2004 y acogida por esa Superintendencia mediante memorando interno de fecha 22 de Diciembre de 2004 dirigido a los funcionarios de la Delegatura de Propiedad Industrial, no se hace necesario acompañar comprobante de pago por concepto de modificación de la solicitud por cuanto el nuevo pliego reivindicatorio se presenta a instancia de la Superintendencia en cumplimiento de lo ordenado por el artículo 45 de la Decisión 486.

Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito otorgar el privilegio de patente de invención aquí tramitado

De Usted Atentamente,


LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
T.P. No. 68.995 del C.S.J.

8

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. Una composición que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, en donde la mencionada composición está formulada con trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Una forma de dosificación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. Una forma de dosificación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, en donde la mencionada forma de dosificación está formulada con trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino.
5. La composición o forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende 95%, de preferencia 98%, más de preferencia 99%, aún más de preferencia 99,53% y de la mayor preferencia 99,9% en peso de la cantidad total de cannabinoides en la mencionada composición.
6. La composición o forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino consiste esencialmente en trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol.
7. La composición o forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la proporción molar de trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol a trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol se encuentra dentro del intervalo de 0,8:1,2 a 1,2:0,8, de preferencia dentro de un intervalo de 0,9:1,1 a 1,1:0,9, más de preferencia de 0,95:1,05 a 1,05:0,95 y de la mayor preferencia 1:1.
8. La forma de dosificación de la reivindicación 3 o 4, en donde la mencionada cantidad de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino se encuentra dentro del intervalo de 0,5 mg a 75 mg, más de preferencia de 2 mg a 50 mg y de la mayor preferencia de 5 mg a 25 mg.
9. La forma de dosificación de la reivindicación 3 o 4, en donde la mencionada cantidad de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino es 80 mg, 40 mg, 20 mg, 10 mg o 5 mg.
10. Un método para la preparación de una composición o forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde en donde trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino se prepara mediante un proceso que comprende:
 - 1) Permitir que el trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol se cristalicen a partir de una primera composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y un solvente orgánico no polar para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -

9

tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtiene así:

- (a) Se forma una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;
- (b) se separan el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la fase alcohólica-cáustica; y
- (c) se ponen en contacto el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la etapa (b), con un solvente orgánico no polar para formar la primera composición;

II) se permite que el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol se cristalicen a partir de una primera composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y un solvente orgánico no polar para proporcionar trans-($\pm$)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtiene así:

- (a) se forma una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;
- (b) se separa el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la fase alcohólica-cáustica; y
- (c) se ponen en contacto el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la etapa (b) con un solvente orgánico no polar para formar la primera composición;

III) se permite que el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol se cristalicen para formar una primera composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y un solvente orgánico no polar para proporcionar trans-($\pm$)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtiene así:

- (a) se forma una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;
- (b) se separa el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la fase alcohólica-cáustica; y
- (c) se ponen en contacto el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la etapa (b) con trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y un solvente orgánico no polar para formar la primera composición;

IV) se permite que el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol se cristalicen a partir de una primera composición orgánica que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -

tetrahidrocannabinol, y un solvente orgánico no polar para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la primera composición orgánica se obtiene así:

- (a) se forma una primera composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;
- (b) se separa la fase alcohólica-cáustica de la primera fase orgánica;
- (c) se pone en contacto la fase alcohólica-cáustica separada con ácido para proporcionar una fase alcohólica tratada con ácido que contiene trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;
- (d) se forma una segunda composición bifásica que comprende (i) la fase alcohólica tratada con ácido de la etapa (c) y (ii) una segunda fase orgánica;
- (e) se separa la segunda fase orgánica de la etapa (d) que contiene trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol; y
- (f) se pone en contacto la segunda fase orgánica separada de la etapa (e) con un solvente orgánico no polar para formar la primera composición orgánica;

V) se permite que el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol se cristalicen a partir de una segunda composición orgánica que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y un solvente orgánico no polar para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la segunda composición orgánica se obtiene así:

- (a) se forma una primera composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;
- (b) se separa la fase alcohólica-cáustica de la primera fase orgánica;
- (c) se pone en contacto la fase alcohólica-cáustica separada con ácido para proporcionar una fase alcohólica tratada con ácido que contiene trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;
- (d) se forma una segunda composición bifásica que comprende la fase alcohólica tratada con ácido de la etapa (c) y una segunda fase orgánica;
- (e) se separa la segunda fase orgánica de la etapa (d) que contiene trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol; y
- (f) se pone en contacto la segunda fase orgánica separada de la etapa (e) con trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y un solvente orgánico no polar para formar la segunda composición orgánica;

VI) se permite que el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol se cristalicen a partir de una segunda composición orgánica que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -

tetrahidrocannabinol, y un solvente orgánico no polar para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la segunda composición orgánica se obtiene así:

- (a) se forma una primera composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;
- (b) se separa la fase alcohólica-cáustica de la primera fase orgánica;
- (c) se pone en contacto la fase alcohólica-cáustica separada con ácido para proporcionar una fase alcohólica tratada con ácido que contiene trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;
- (d) se forma una segunda composición bifásica que comprende la fase alcohólica tratada con ácido de la etapa (c) y una segunda fase orgánica;
- (e) se separa la segunda fase orgánica de la etapa (d) que contiene trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol; y
- (f) se pone en contacto la segunda fase orgánica separada de la etapa (e) con trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y un solvente orgánico no polar para formar la segunda composición orgánica.

11. La forma de dosificación de la reivindicación 3 o 4, en donde la forma de dosificación es una forma de dosificación unitaria.
12. La forma de dosificación de la reivindicación 11, la cual está adaptada para administración oral, parenteral administración, administración transmucosa, administración transdérmica o administración por inhalación.
13. Un método para preparar una composición cannabinoide, el cual método comprende mezclar trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Un método para preparar una forma de dosificación de un cannabinoide, el cual método comprende mezclar una cantidad efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
15. 15. Una forma de dosificación de un cannabinoide oral que comprende una primera composición y una segunda composición, en donde la primera composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, y la segunda composición comprende una cantidad efectiva de un agente que es adverso a la actividad farmacológica del trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, de preferencia el mencionado agente se selecciona de entre el grupo compuesto por SR 141716 A, SR 144528, y combinaciones de los mismos.
16. 16. La forma de dosificación oral del cannabinoide de la reivindicación 15, en donde la segunda composición está recubierta con una capa interna soluble en ácido y una capa externa soluble en base.

- 12
17. La forma de dosificación oral del cannabinoide de la reivindicación 15, en donde el mencionado trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende 95%, de preferencia 98%, más de preferencia 99%, aún más de preferencia 99,5% y la mayor preferencia 99,9% en peso de la cantidad total de cannabinoides en la mencionada primera composición.
 18. La forma de dosificación oral del cannabinoide de la reivindicación 15, en donde cada una de entre la primera composición y la segunda composición se encuentran independientemente en una forma seleccionada de entre el grupo compuesto por polvos, gránulos, micropartículas, multipartículas, nanopartículas, perlas, y mezclas de los mismos, contenidas dentro de una cápsula; o seleccionadas de entre el grupo compuesto por polvos, gránulos, micropartículas, multipartículas, nanopartículas, y mezclas de los mismos, dispersadas en una matriz farmacéuticamente aceptable.
 19. La forma de dosificación oral del cannabinoide de la reivindicación 15, en la forma de una tableta de dos capas que tiene una primera capa que comprende la primera composición y una segunda capa que comprende la segunda composición, en donde la tableta está recubierta con un recubrimiento que se disuelve en el estómago.
 20. 20. Una forma de dosificación oral de un cannabinoide de liberación controlada adecuada para dosificar cada 8 horas, 12 horas, o 24 horas un paciente humano que comprende una matriz farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un material de liberación controlada farmacéuticamente aceptable.
 21. La forma de dosificación oral de un cannabinoide de liberación controlada de la reivindicación 20, en donde el material de liberación controlada se selecciona de entre el grupo compuesto por polímeros hidrofóbicos, polímeros hidrofílicos, gomas, materiales derivados de proteínas, ceras, goma laca, aceites, y mezclas de los mismos.
 22. La forma de dosificación oral de un cannabinoide de liberación controlada de la reivindicación 20, en donde la mencionada forma de dosificación después de la administración a un paciente humano, proporciona una proporción a $C_{24}/C_{máx}$ de 0,55 a 1, de preferencia de 0,55 a 0,85, más de preferencia de 0,55 a 0,75, de la mayor preferencia de 0,60 a 0,70 y la mencionada forma de dosificación proporciona un efecto terapéutico durante por lo menos 24 horas, en donde la $C_{máx}$ de preferencia es una concentración por debajo del umbral psicotrópico.
 23. 23. La forma de dosificación oral del cannabinoide de liberación controlada de la reivindicación 20, en donde el mencionado cristalino trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende por lo menos 95%, de preferencia 98%, más de preferencia 99%, aún más de preferencia 99,5% y de la mayor preferencia 99,9% en peso de la cantidad total de cannabinoides en la mencionada forma de dosificación.
 24. La forma de dosificación de la reivindicación 20, en donde la mencionada matriz comprende una pluralidad de matrices multiparticuladas, en donde las mencionadas

matrices multiparticuladas de preferencia están comprimidas en una tableta, dispuesta en una cápsula farmacéuticamente aceptable o dispuesta en una solución, gel, suspensión o emulsión farmacéuticamente aceptable.

25. Un proceso para la preparación de una forma de dosificación oral sólida de un cannabinoide de liberación controlada que comprende la etapa de incorporar una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino dentro de un material de liberación controlada farmacéuticamente aceptable.
26. El proceso de la reivindicación 25, en donde el material de liberación controlada comprende una matriz seleccionada de entre el grupo compuesto por polímeros hidrofóbicos, polímeros hidrofílicos, gomas, materiales derivados de proteínas, ceras, goma laca, aceites, y mezclas de los mismos, para formar una formulación de matriz de liberación controlada, la cual forma de dosificación después de su administración a un paciente humano, proporciona una proporción a $C_{24}/C_{máx}$ de 0,55 a 0,85, de preferencia de 0,55 a 0,85, más de preferencia de 0,55 a 0,75, de la mayor preferencia de 0,60 a 0,70 y un efecto terapéutico durante por lo menos 24 horas.
27. El proceso de la reivindicación 25, en donde el mencionado trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende 95%, de preferencia 98%, más de preferencia 99%, aún más de preferencia 99,5% y de la mayor preferencia 99,9% en peso de la cantidad total de cannabinoides en la mencionada forma de dosificación.
28. Una composición cannabinoide de acuerdo con la reivindicación 2 para administración de transmucosa o transdérmica de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, en donde la mencionada composición está formulada con trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un vehículo farmacéuticamente aceptable adaptado para administración transmucosa o transdérmica.
29. La composición cannabinoide de la reivindicación 28, en donde el mencionado trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende 95%, de preferencia 98, más de preferencia 99%, aún más de preferencia 99,5% y de la mayor preferencia 99,9% en peso de la cantidad total de cannabinoides en la mencionada composición.
30. La composición o forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el mencionado trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino opcionalmente mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable se encuentra en una forma seleccionada de entre el grupo compuesto por polvos, gránulos, micropartículas, nanopartículas y mezclas de los mismos.
31. La composición o forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el mencionado trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino se administra a los pulmones del mencionado mamífero desde un dispositivo mecánico adecuado para administración pulmonar y capaz de depositar el mencionado trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino de un mamífero, de preferencia seleccionado de entre el grupo compuesto por un inhalador de polvo, un

126

- inhalador de dosis unitarias, un inhalador de dosis medidas, un aerosol de bomba y un nebulizador.
32. La composición o forma de dosificación que comprende trans-(±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol cristalino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición o forma de dosificación se encuentra en forma de solución, emulsión, gel o suspensión o en la forma de un sólido seco o un polvo seco.
 33. La composición o forma de dosificación que comprende trans-(±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol cristalino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable es un solvente y la composición o forma de dosificación es una solución.
 34. La composición o forma de dosificación que comprende trans-(±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol cristalino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la administración se lleva a cabo inmediatamente después de mezclar el trans-(±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol cristalino y un vehículo farmacéuticamente aceptable para dar la composición o forma de dosificación.
 35. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el trans-(±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol cristalino se caracteriza mediante datos de difracción de polvo con rayos X que son en todo o en parte equivalentes a los de la siguiente Tabla 1:

Posición [°2 Theta]	Altura (cuentas)	FWHM [°2 Theta]	Espaciamiento d [Å]	Intensidad relativa [%]
6.6692	19498.80	0.1937	13.24282	100.00
7.5065	371.92	0.2442	11.76756	1.91
8.2160	6175.19	0.2022	10.75285	31.67
10.0639	452.67	0.1833	8.78223	2.32
12.0785	2719.63	0.2648	7.32158	13.95
12.5994	3096.56	0.1849	7.01999	15.88
13.4115	1526.84	0.1946	6.59672	7.83
15.7538	3687.75	0.2438	5.62076	18.91
16.7992	3184.87	0.2996	5.27328	16.33
16.9469	3842.66	0.1379	5.22765	19.71
18.1358	824.73	0.2900	4.88753	4.23

18.3638	838.84	0.1931	4.82737	4.30
18.9889	1149.05	0.3438	4.66983	5.89
19.4280	1481.36	0.2117	4.56526	7.60
20.3297	5867.26	0.2421	4.36478	30.09
21.3925	2243.64	0.2405	4.15027	11.51
22.6319	891.49	0.2973	3.92572	4.57
23.1056	549.17	0.2055	3.84628	2.82
23.7747	914.98	0.2504	3.73952	4.69
24.8661	800.07	0.3940	3.57782	4.10
25.6949	264.12	0.2130	3.46427	1.35
26.8305	79.60	0.2079	3.32016	0.41
27.4632	144.77	0.2812	3.24509	0.74
28.6526	365.56	0.3754	3.11303	1.87
31.5552	296.56	0.3828	2.83298	1.52
33.7001	78.62	0.0830	2.65741	0.40
34.1623	86.35	0.4055	2.62251	0.44