

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137508- -00000-0000

Fecha: 2007-12-28 17:25:54 Dep. 2020 NULCREACION:
1ra 11 PATENTE/II Lve 378 FASL NACIONAL
Act 411 PRESINACION Folios: 110

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ X

Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I

☐ Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: EURO-CELTIQUE S.A.

Dirección: 122, Boulevard de la Petrusse

Nacionalidad o domicilio: Luxemburgo

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67

E-mail: info@casti.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ X

NIT ☐

C.E. ☐

OTRO ☐

Cual _____

Número 79.397.879 de TP 68.995 del
Bogotá C.S.J.

4

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: Robert J. KUPPER

Dirección 755 Major Potter Road

Nacionalidad o Domicilio: East Greenwich, RI., E.U.A.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/005761

Fecha: 14/06/2006

Publicación Internacional No. WO 2006/133941 A3

Fecha: 21/12/2006

6

**Título (54) INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO EN BASE A CANABINOIDE PARA FORMAS
DE DOSIS MEJORADAS**

7

Clasificación Internacional (51) A61P 1/08

A61P25/00 // A61K31/37 // A61K31/353

8

Prioridad

Si ☒ X No ☐

(33) País de origen

E.U.A.

(32) Fecha

16.06.2005 -
12.10.2005

(31) Número de Solicitud

60/691,361 - 60/726,509

9

Comprobante de pago N°:

105,787

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

EXTRACTO PARA LA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

22

.(21)	No. SOLICITUD	.(51)	INT.CL: A61P 1/08
.(22)	FECHA DE PRESENTACION	.(71)	SOLICITANTE: EURO-CELTIQUE S.A.
.(30)	PRIORIDAD		
.(31)	No. DE SOLICITUD	60/691,361-60/726,509	.(72) INVENTOR(ES):
.(32)	FECHA DE PRESENTACION	Junio 16, 2005 - Octubre 10, 2005	Robert J. KUPPER
.(33)	PAIS	E.U.A.	.(74) APODERADO: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

.(54) TITULO: INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO EN BASE A
CANABINOIDE PARA FORMAS DE DOSIS MEJORADAS

.(57) RESUMEN

1. Composición **CARACTERIZADA** porque comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable.

2. Composición que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, **CARACTERIZADA** porque dicha composición se encuentra formulada con trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable.

3. Forma de dosis **CARACTERIZADA** porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable.

4. Forma de dosis que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, **CARACTERIZADA** porque dicha dosis se formula con trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino.

15. Forma de dosis canabinoide oral que comprende una primera composición y una segunda composición, **CARACTERIZADA** porque la primera composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, y la segunda composición comprende una cantidad efectiva de un agente que es adverso a la actividad farmacológica del trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, preferentemente dicho agente se selecciona del grupo consistente de SR 141716A, SR 144528, y combinaciones de los mismos.

25. Proceso para la preparación de una forma de dosis oral, sólida canabinoide, de liberación-controlada **CARACTERIZADO** porque comprende la etapa de incorporar una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino dentro de un material de liberación-controlada farmacéuticamente aceptable.

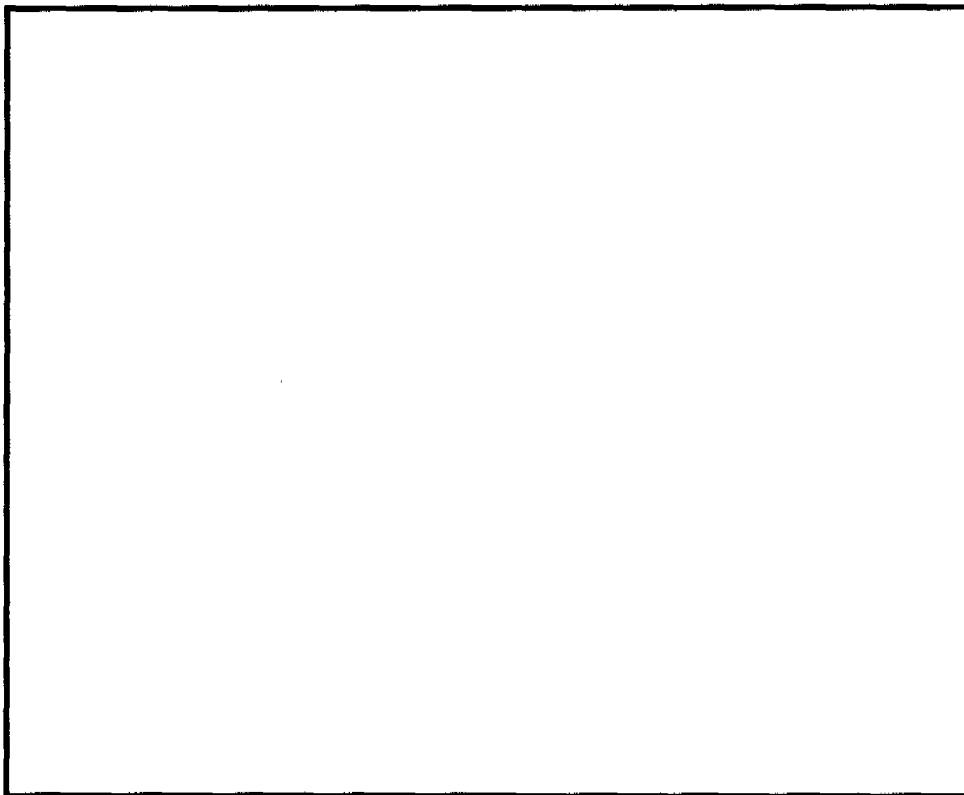
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso copia auténtica
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de patente.

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

FIRMA:

Luis Felipe Castillo Gibson

C.C. 79307.879 T.P. 68.985

de Bogotá del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 105,787
FECHA : DICIEMBRE 28 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137508- -00000-0000

Fecha: 2007-12-28 17:25:54 Dep: 2020 NUECRLACIONE
Tira: 11 PATENTELIYI Lve: 378 FASLNACIONALI
AOL: 411 PRESENTACION Folios: 110

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	60633749	27/12/2007	15,761,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

E 8199
E 8230
86

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN

COLOMBIA

PODER GENERAL

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(1) EURO-CELTIQUE S.A.

(1) EURO-CELTIQUE S.A.

1 Applicant's name

domiciliado en (2)
122, Boulevard de la Petrusse
Luxemburgo / Luxemburgo

domiciled in (2)
122, Boulevard de la Petrusse
Luxembourg / Luxembourg

2 Applicant's Address

nombra al Dr. (3) German Castillo Grau y/o Adriana
Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone.

hereby appoint Dr. (3) German Castillo Grau and/or
Adriana Castillo Gibsone and/or Luis Felipe Castillo
Gibsone

Leave blank

con oficinas en la
Carrera 13 No. 37 -43 Piso 12 en Bogotá,
Colombia como sus representantes con poder
especial amplio y suficiente, para recabar de
las oficinas y autoridades Colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en
primera o segunda instancia, la obtención de
Patentes de Invención, Registro de Marcas, de
Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres
Comerciales y Enseñas, lo mismo que
traspasos, extensiones, renovaciones, cambios
de nombre, registro de licencias de explotación
y registro de licencias de uso referentes a tales
actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar
ante dichas autoridades todos los pasos
necesarios al objeto indicado, elevar
solicitudes, formular descripciones, enmiendas,
protestas, declaraciones, apelaciones y
reclamos, solicitar la aplicación de medidas
cautelares, aceptar en nuestro nombre y
representación la Cesión de derechos de
invención y de patente de invención que se nos
haga por cualquier persona, abonar todos los
impuestos, cuotas y pagos determinados por la
ley, recibir todos los documentos y valores
dando el descargo respectivo, llenar
cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar
en fin todas las medidas que creyeran
conducentes al resguardo de nuestros
intereses y en caso de presentarse oposiciones
para que intervengan como demandantes o
como demandados, con todas las demás
facultades legales necesarias. Este poder
comprende además las facultades de recibir,
desistir, transigir, comprometer, sustituir,
revocar sustituciones, recibir notificaciones y
nombrar apoderados judiciales o extra-
judiciales.

With
offices at Carrera 13 No. 37 -43 Piso 12 en
Bogotá, Colombia as our representatives with
special, ample and sufficient power to obtain
from the offices and Colombian authorities,
administrative, judicial and police, in first or
second instance, Patents of Invention,
registration of trade Marks, of Models and
Industrial Drawings, of Commercial Names and
ensigns, as well as assignments, extensions,
renewals, changes of name, registration of
licences of exploitation and of licences of use
referring to said actions who are empowered to
take before said authorities all of the necessary
steps for the purposes indicated, to file
applications, to formulate descriptions,
corrections, protests, declarations, appeals and
claims, apply for precautionary measures, to
accept on our behalf and representation the
assignment of rights of invention and titles of
invention that may be done to us by any
person, to pay all taxes, quotas and payments
prescribed by law, to receive all the documents
and proceeds giving the respective acquittance
or receipt, to fulfill any other requisites to desist
and take in fact any other measures that may
be deemed conducive to the safeguard of our
interests, and in case oppositions are
presented to intervene as complainant and
defendant, with all necessary legal faculties.
This power of attorney includes the faculties to
receive, desist, compromise, transact,
substitute it in all or in part, to revoke
substitutions, to receive notifications and to
appoint extra-judicial or judicial attorneys.

4 Date

5 Applicant's signature

The applicant's signature
must be attested by a No-
tary Public through the
NOTARIAL CERTIFICATE:
in the "(Individual)", when
the signer is a natural
person; and in the
"(Corporations)", when is a
legal one. The Notary's
signature must then be
legalized by a Colombian
Consular Officer.

La firma del solicitante
debe ser atestada por un
Notario Público por medio
de la DECLARACION
NOTARIAL: en la "(Indivi-
dual)", cuando el firmante
es una persona natural; y
en la de "(Sociedades)",
cuando es una persona
jurídica. La firma del
notario deberá ser lega-
lizada por el Consulado
Colombiano.

Dado y firmado en (4)

Given and signed in (4) Zürich
24 November 2004

(5) 20 DIC 2007

J. Fischer
Joerg FISCHER
Director

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

Corporate Seal to be affixed

La declaración Notarial a la vuelta.
Notarial acknowledgement on other side.

Official Certification

Seen for authentication of the reverse side signature, acknowledged in our presence by

Mr. Georg Fischer, born 30.08.1951, citizen of Grosswangen LU, residing at Frohburgstrasse 21, 8832 Wollerau, according to his information, who has identified himself by identity card.

This certification does not certify the contents of the document and confirm the validity of the legal transaction.

Zurich, this 24. november 2004

B No. 3983
Fee: Fr. 20.--



NOTARIAT WIEDIKON-ZÜRICH

Andreas Widmer, Notariatsassistent

APOSTILLE / APOSTILHA

(Convenio de la Haya de 5 de octubre 1961)

(Convenção de Haia de 5 de Outubro de 1961)

1. País: Confederación Suiza, cantón de Zurich
Confederação Suíça, Cantão de Zurique
El presente documento público / Este documento público
 2. Ha sido firmado por Andreas Widmer
foi assinado por Andreas Widmer
 3. Actuando en calidad de Notariatsassistent
na sua qualidade de Notariatsassistent
 4. Se halla sellado/timbrado con/está provisto do selo/ carimbo do (da)
Notariat Wiedikon-Zürich
- Certificado
5. En/em 8090 Zurich/Zurique
 6. El/no día 25. Nov. 2004
 7. Por la Cancillería de Estado del cantón de Zurich
pela Chancelaria de Estado do Cantão de Zurique
 8. Con el número/selo e No. 18888/2004



Sello/timbre/selo/carimbo

10. Firma/Assinatura

L. Schärer
L. Schärer

Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. - Colombia

26 DIC 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EXTRAIT

EURO - CELTIQUE S.A.

Numéro d'immatriculation : B 17846

Date d'immatriculation/d'inscription : 19/11/1980

Dénomination(s) ou raison(s) sociale(s) :

EURO - CELTIQUE S.A.

Forme juridique : Société anonyme

Siège social :

122, Boulevard de la Pétrusse
L - 2330 Luxembourg

Indication de l'objet social : La société a pour objet l'acquisition, la vente, le dépôt et la gestion de brevets et de marques y compris la concession de licences. Société de Participations Financières. (*)

Capital social / fonds social :

Montant : 30.986,69 EUR

Etat de libération: Entièrement libéré

Date de constitution : 07/11/1980

Durée :

Illimitée

Administrateur(s)/gérant(s) :

Régime de signature statutaire : La société sera engagée par la seule signature d'un des administrateurs de la société.

Organe : Conseil d'administration

Nom : FISCHER Prénom(s) : Jörg

Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

Im Tiergarten 7 - Postfach 770, CH - 8055 Zürich

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 17/03/2005

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2010

Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.

Como Notario Vintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

26 DIC 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VINTISEIS

Nom : MITCHELL Prénom(s) : Christopher B.

Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

15, North Audley Street, GB - W1K 6WZ Londres

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 17/03/2005

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2010

Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.

Nom : DOCHERTY Prénom(s) : Douglas

Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

14, Par-le-Ville Place, BER - HMJX Hamilton, Bermuda

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 17/03/2005

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2010

Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.

Personne(s) chargée(s) du contrôle des comptes:

Nom : JONES Prénom(s) : Marc

Fonction : Commissaire

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

122, Bd de la Pétrusse, L - 2330 Luxembourg

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 17/03/2005

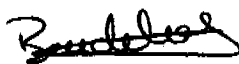
Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2006

(*) Extrait de l'inscription : Pour le détail prière de se reporter au dossier.

Pour extrait conforme

Luxembourg, le 19/04/2006

Pour le gestionnaire du registre de commerce et des sociétés


Nadia BOUDELIOU

Como Notario Vainiliabís del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

26 DIC 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VAINILIBIS

10
18

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 065/06 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 17 DE MAYO DE 2006 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No.2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA.

Registro de Comercio y Sociedades R C S

Luxemburgo

EXTRACTO

EURO – CELTIQUE S.A.

Número de matrícula : B 17846

Fecha de matrícula/inscripción : 19/11/1980

Denominación(es) o razón(es) social(es) : EURO – CELTIQUE S.A.

Forma jurídica : Sociedad anónima

Sede social : 122, Boulevard de la Pétrusse
L – 2330 Luxemburgo

Indicación del objeto social : la sociedad tiene por objeto la adquisición, venta, radicación y gestión de patentes y marcas incluyendo la concesión de licencias. Sociedad de Participaciones Financieras.(*)

Capital social/fondo social : Monto: 30.986,69 Euros

Situación de liberación: Totalmente liberado

Fecha de constitución : 07/11/1980



Traducción Oficial No. 065/06
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

Duración

: ilimitada

Administrador(es) / gerente(s)

: Régimen de firma estatutario:

la sociedad será comprometida por la sola firma de uno de los administradores de la sociedad.

Órgano

: Junta Directiva

Apellido: FISCHER

Nombre(s): Jörg

Cargo: Administrador

Dirección personal o profesional de la persona natural:

Im Tiergarten 7 – Postfach 770, CH – 8055 Zurich

Duración del mandato: Determinada

Fecha de nombramiento: 17/03/2005

Hasta la asamblea general la cual

tendrá lugar en el año 2010

Poder de firma: Firma aislada de uno de los Administradores de la compañía.

Apellido: MITCHELL

Nombre(s): Christopher B.

Cargo: Administrador

Dirección personal o profesional de la persona natural:

15, North Audley Street, GB – W1K 6WZ Londres

Duración del mandato: Determinada

Fecha de nombramiento: 17/03/2005

Hasta la asamblea general la cual

tendrá lugar en el año 2010

Poder de firma: Firma aislada de uno de los Administradores de la compañía.

2

Traducción Oficial No. 065/01
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPAROL
Res. Justicia No. 2480/91
Como Notario Veintiseis del Circuito de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.
26 DIC 2007
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

Apellido: DOCHERTY Nombre(s): Douglas

Cargo: Administrador

Dirección personal o profesional de la persona natural:

14, Par-le-Ville Place, BER – HMJX Hamilton, Bermuda

Duración del mandato: Determinada

Fecha de nombramiento: 17/03/2005

Hasta la asamblea general la cual

tendrá lugar en el año 2010

Poder de firma: Firma aislada de uno de los Administradores de la compañía.

Persona(s) encargada(s) del control de las cuentas

Apellido: JONES Nombres: Marc

Cargo: Revisor fiscal

Dirección personal o profesional de la persona jurídica: 122, Boulevard de la

Pétrusse L – 2330 Luxemburgo

Duración del mandato: Terminada

Fecha de nombramiento: 17/03/2005

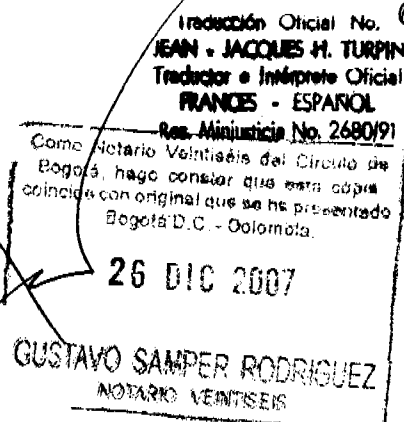
Hasta la asamblea general la cual

tendrá lugar en 2006

(*): Extracto de la inscripción. Para los detalles, favor consultar el expediente.

Copia certificada, dada en Luxemburgo, el 19/04/2006. Por el administrador del registro de Comercio y Sociedades, firma ilegible de Nadia BOUDELIOU.

3



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. - País: Gran Ducado de Luxemburgo
- El presente documento público
- 2. - ha sido firmado por la Señora Boudeliou
- 3. - obrando en calidad de: funcionaria R.C.S.
- 4. - con sello de (en blanco)

CERTIFICADO

- 5. - En Luxemburgo
- 6. - El 21 de abril 2006
- 7. - Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
- 8. - Bajo el número 13503A
- 9. - Solo/estampilla: Gran Ducado de Luxemburgo - Ministerio de Relaciones Exteriores
- 10. - Firma ilegible de Paul KIRTZ, Inspector Principal, Oficina de los Pasaportes, Visas y Legalizaciones.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
GRAN DUCADO DE LUXEMBURGO
21/04/2006
13503A

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 065/06
Traductor: Jean-Jacques Turpin.
Bogotá, D.C., el 17 de mayo de 2006.

Intraducción Oficial No.
JEAN-JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpretador Oficial
FRANCOES - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

065/06

Como Notario Vainisista del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se le presentado
Bogotá D.C. - Colombia.
26 DIC 2007
GUSTAVO SANPER RODRIGUEZ
NOTARIO VAINISISTA

14
XH

INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO EN BASE A CANABINOIDE PARA FORMAS DE DOSIS MEJORADAS

1. Campo de la Invención

5 La presente invención está dirigida a un nuevo ingrediente farmacéutico activo en base a canabinoide que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino. La presente invención se encuentra también dirigida a composiciones farmacéuticas y formas de dosis mejoradas formadas con trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino. La presente invención también está dirigida a métodos para tratar o prevenir una condición tal como, *inter alia*, dolor, 10 vómitos, pérdida de apetito o pérdida de peso comprendiendo la administración de una forma de dosis de la presente invención a un paciente en necesidad de tal tratamiento o prevención.

2. Antecedentes de la Invención

En 1997, el Instituto Nacional de la Salud emitió un informe ensamblado por un grupo *ad hoc* de expertos que resumían los datos científicos disponibles respecto de 15 aplicaciones terapéuticas para la marihuana ("Workshop on the Medical Utility of Marijuana," <http://www.nih.gov/news/medmarijuana/MedicalMarijuana.htm>). Este informe incluía una recomendación al Instituto Nacional de Salud para que considerara el apoyo de investigaciones acerca del potencial uso de marihuana para las siguientes indicaciones médicas: estimulación del apetito/caquexia, náusea y vómitos luego de terapia contra el cáncer, trastornos 20 neurológicos y de movimiento, dolor, y glaucoma. En 1999, se publicó un segundo informe ("Marijuana and Medicine, Assessing the Science Base," Janet E. Joy, Stanley J. Watson, Jr., and John A. Benson, Jr., Editors; Institute of Medicine, 1999, National Academy Press, Washington D.C. (<http://books.nap.edu/catalog/6376.html>)), el cual proporcionaba un análisis de los usos terapéuticos actuales y potenciales de cannabinoides. Este último informe 25 identificaba condiciones adicionales para el cual trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol podría ser útil, incluyendo dolor somático, dolor crónico, dolor neuropático, inflamación, espasticidad muscular incluyendo aquella asociada con una lesión a la médula espinal y esclerosis múltiple, trastornos de movimiento incluyendo distonía, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, y síndrome de Tourette, migraña, epilepsia, y enfermedad de Alzheimer. Además de identificar 30 tales aplicaciones médicas para la marihuana y/o trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, aquel informe enfatizaba acerca de la necesidad de sistemas de entrega de canabinoide seguros y fiables, no-fumados de rápido comienzo.

Posteriormente, han habido varios informes en la literatura que han documentado la utilidad terapéutica de trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, el cual es el producto 35 activo natural encontrado en la marihuana. La Patente de los Estados Unidos de América No. 6.713.048 B2 proporciona una recopilación de referencias, como también un resumen de la información proporcionada en aquellas referencias acerca del uso de Δ^9 -THC para el tratamiento de anorexia y caquexia SIDA-relacionado, náusea y vómitos producto de quimioterapia para el tratamiento del cáncer, dolor producto de cáncer avanzado, espasticidad 40 relacionada a esclerosis múltiple y lesión a la médula espinal, y glaucoma. En la literatura, se ha utilizado el término "THC" para referirse al material lipofílico resinoso, insoluble al agua,

W

ópticamente-activo identificado ya sea como Δ^9 -THC o Δ^1 -THC, dependiendo en si el sistema numérico está basado en aquel utilizado para componentes piranos o monoterpinoide, respectivamente (Agurell *et al.*, eds. *The Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic, and Therapeutic Aspects*: New York, Academic Press (1984); Agurell *et al.*, *Pharmacol. Rev* 38(1):21-43 (1986); Mechoulam *ed.*, *Marijuana: Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects*, New York: Academic Press (1973); Mechoulam, *Pharmacol Biochem Behav* 40(3):461-464 (1991)).

En particular, se ha identificado (-)-6a,10a-trans- Δ^9 -tetrahidrocanabinol (esto es "trans-(-)- Δ^9 -THC") como el principal componente responsable de los efectos antieméticos asociados con cannabis (S.E. Sallen *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 302:135 (1980); A.E. Chang *et al.*, *Cancer* 47:1746 (1981); and D.S. Poster *et al.*, *J. Am. Med. Asso.* 245:2047 (1981)). Este compuesto, esto es, trans-(-)- Δ^9 -THC, ha sido reportado de ser útil como antiemético para aliviar náusea y vómitos en pacientes recibiendo quimioterapia para el cáncer y para estimular el aumento de peso en pacientes sufriendo de infecciones sintomáticas del SIDA (ver Patente de los Estados Unidos de América No. 6,703,418 B2 de Plasse).

Aunque tanto trans-(-)- Δ^9 -THC (esto es. el producto natural) como su isómero óptico trans-(+)- Δ^9 -THC (esto es. los enantiómeros trans-(-)- y trans-(+)-, respectivamente, de trans-($\pm$)- Δ^9 -THC), han sido reportados como útiles para tratar dolor, el enantiómero trans-(-)- Δ^9 -THC ha sido identificado como el más potente de los dos enantiómeros (ver, por ejemplo, G. Jones *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* 23:439 (1974); S.H. Roth, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 56:968 (1978); B.R. Martin *et al.*, *Life Sciences* 29:565 (1981); M. Reichman *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 34:823 (1988); and M. Reichman *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 40:547 (1991)). En efecto, una publicación reciente ha afirmado que la actividad farmacológica atribuida a trans-(+)- Δ^9 -THC en informes publicados con anterioridad probablemente represente la presencia de niveles bajos de trans-(-)- Δ^9 -THC en los materiales testeados. En efecto, al estar lo suficientemente purificado, trans-(+)- Δ^9 -THC exhibe aproximadamente sólo un 1% de la actividad del enantiómero trans-(-)- Δ^9 -THC (Mechoulam *et al.*, *Pharmacol Biochem Behav* 40(3):461-464 (1991)).

Trans-(-)- Δ^9 -THC purificado es un material resinoso, viscoso y espeso el cual ha sido comparado con savia de árbol de pino y cemento de goma. Este material es químicamente inestable a la luz, oxígeno y calor. Por consiguiente, trans-(-)- Δ^9 -THC es extremadamente difícil de formular y no se adapta fácilmente a ser incorporado en formas de dosis estándares típicamente disponibles para otros compuestos farmacéuticos sólidos.

Trans-(-)- Δ^9 -THC sintético (esto es "dronabinol"), el cual se vende actualmente como Marinol[®] por Unimed Pharmaceuticals, Inc., se encuentra disponible en concentraciones de dosis de 2,5, 5, y 10 mg. El trans-(-)- Δ^9 -THC de Marinol[®] está formulado como una solución en aceite de sésamo, distribuido en capsulas de gelatina. Esta forma de trans-(-)- Δ^9 -THC oralmente administrable está sujeta a una primera etapa de metabolismo en el hígado, se absorbe relativamente lento, y exhibe un comienzo retrasado de actividad farmacológica de media hora a dos horas. En contraste, la entrega del material activo, trans-(-)- Δ^9 -THC, por inhalación (por ejemplo, al fumarse) típicamente resulta en un comienzo de actividad

farmacológica dentro de 10 minutos luego de su administración "Workshop on the Medical Utility of Marijuana," (<http://www.nih.gov/news/medmarijuana/MedicalMarijuana.htm>); Patente de los Estados Unidos de América No. 6.713.048 B2, *por ejemplo* Tabla 2 y las referencias ahí citadas). Sin embargo, la entrega de trans-(Δ^9)-THC al fumarse no es preferida en virtud de los peligros inherentes de fumar) (*por ejemplo*, enfisema y cáncer a los pulmones), como también la composición indefinida de los materiales de la planta utilizados para preparar cigarrillos de marihuana (*ver por ejemplo*, "Marijuana and Medicine, Assessing the Science Base," Janet E. Joy, Stanley J. Watson, Jr., and John A. Benson, Jr., Editors; Institute of Medicine, 1999, National Academy Press, Washington D.C.). En virtud de estos temas, el arte se encuentra bastante repleto de intentos para proporcionar formulaciones mejoradas de trans-(Δ^9)-THC terapéuticamente-efectivas .

La Patente de los Estados Unidos de América No. 6.328.992 describe un sistema de entrega a transdermal para compuestos cannabinoides en donde el compuesto activo está formulado como una mezcla que comprende un portador y un aumentador de penetración. De acuerdo a la patente '992, portadores adecuados pueden incluir goma natural, materiales semi-sólidos viscoelásticos, hidrogeles, polímeros termoplásticos, elastómeros y elastómeros termoplásticos, o un aceite seleccionado del grupo consistente de aceites minerales, aceites vegetales, aceites de pescado, aceites animales, tetracloruro de carbono, soluciones etanólicas de resinas y mezclas de pirahexilo. Aumentadores de penetración de las formulaciones de la patente '992 incluye surfactantes no iónicos o solventes, *por ejemplo* ésteres de glicerol, ésteres de poliglicerol, ésteres de ácidos grasos de alquil, ésteres de sorbitano etoxilatado, etoxilatos de alcohol, etoxilatos de lanolina, ésteres de metilo graso extoxilatado y alcanolamidas.

La Patente de los Estados Unidos de América No. 6.383.513 describe una composición en base a canabinoide para entrega nasal. El material activo de la patente '513 está formulado bajo un "sistema bifásico de entrega," tal como una emulsión aceite-en-agua. El sistema bifásico de entrega se prepara combinando la droga con un aceite y un emulsionador para proporcionar una fase de aceite, el cual es entonces vigorosamente mezclado con una fase acuosa que contiene un estabilizador. El aceite es preferentemente un aceite vegetal tal como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de castor, aceite de semilla de algodón, o aceite de soya, mientras que el emulsionador puede ser, *por ejemplo*, un copolímero de polioxietileno en bloque. La patente '513 también describe la formación de "complejos de inclusión" comprendiendo un canabinoide y un agente solubilizante tal como ciclodextrina, en donde la droga está contenida dentro de una cavidad del agente solubilizante. De acuerdo a la patente '513, tales complejos de inclusión pueden ser secados por congelamiento para proporcionar un material en polvo que puede ser incorporado dentro de las emulsiones descritas, o que pueden entregarse utilizando un dispositivo insuflador.

La Patente de los Estados Unidos de América No. 6.713.048 describe una solución Δ^9 -THC para inhalador de dosis-medida que contiene una composición comprendiendo un propelente de hidrofluoroalcano y Δ^9 -THC. Propelentes adecuados incluyen 1,1,1,2-tetrafluoroetano y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Además, las formulaciones de la

17
x

patente '048 pueden incluir un solvente orgánico, *por ejemplo* etanol, para solubilizar el Δ^9 -THC. El Δ^9 -THC de la patente '048 está descrito como la sustancia de droga resinosa no ionizada, farmacéuticamente pura (6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentilo-6H-dibenzo[b,d]-piran-1-ol.

5 La patente de los Estados Unidos de América No. 6.730.330 B2 describe una formulación farmacéutica para administración transmucosa, comprendiendo tetrahidrocanabinol, canabidiol, y un solubilizador canabinoide "auto-emulsionante" tal como glicerol monooleato, glicerol monoestearato, triglicérido de cadena mediana, aceite de castor polietoxilado, éter de polioxietileno alquil, éter de polioxietileno, éster de ácido graso de polioxietileno, estearato de polioxietileno, o un éster de sorbitano.

10 La Patente de los Estados Unidos de América No. 6.747.058 describe una composición para terapia de inhalación en donde Δ^9 -THC es formulado en un solvente semi-acuoso comprendiendo una proporción volumétrica "juiciosamente seleccionada" de alcohol, agua y un glicol farmacéuticamente aceptable, tal como 35:10:55 (v/v) etanol:agua:glicol de propileno.

15 La patente publicada de los Estados Unidos de América No. 2003/0229027 A1 describe una formulación en donde un compuesto canabinoide es incorporado a un vaso de azúcar o un vaso de azúcar con alcohol. De acuerdo a la publicación '027, un compuesto natural de canabinoide es disuelto en un solvente orgánico soluble al agua mientras que el azúcar es disuelto en agua. Las dos soluciones son combinadas para formar una mezcla la cual es entonces secada por congelamiento, secada por pulverización, secada al vacío, o secada a partir de un fluido super-crítico. El secado por congelamiento proporciona una torta porosa, la cual de acuerdo a la publicación '027, puede ser procesada a un polvo que puede ser utilizada para tabletas o para administración pulmonar.

20 La patente publicada de los Estados Unidos de América No. 2004/0034108 A1 describe formulaciones farmacéuticas comprendiendo un canabinoide, un solvente, y un co-solvente útiles para administración utilizando una bomba de pulverización. Solventes útiles descritos en la publicación '108 incluyen alcoholes C_1 - C_4 , incluyendo etanol, el cual es el solvente preferido. Co-solventes incluyen glicols, *por ejemplo* glicol propileno, como también alcoholes azucarados, ésteres carbonatados e hidrocarburos clorinados. La publicación '108 indica que, a fin de obtener el tamaño de partícula deseado apropiado para administración en forma de aerosol utilizando una bomba de pulverización, la viscosidad de las formulaciones descritas es crítica, y en consecuencia, el rango de trabajo de solvente:co-solvente es bastante estrecho.

25 La Patente Publicada de los Estados Unidos de América No. 2004/0138293 A1 describe una composición comprendiendo una solución o suspensión de tetrahidrocanabinol y canabidiol. Solventes lipofílicos adecuados o portadores de suspensión descritos por la publicación '293 incluyen triglicéridos de cadena mediana y/o corta, glicéridos parciales de cadena-mediana, alcoholes grasos polietoxilados, ácidos grasos polietoxilados, triglicéridos o glicéridos parciales de ácidos grasos polietoxilados, ésteres de ácidos grasos con alcoholes de bajo peso molecular, ésteres parciales de sorbitano con ácidos grasos, ésteres parciales de

sorbitano polietoxilatados con ácidos grasos, ésteres parciales de azúcares o azúcares oligoméricos con ácidos grasos, glicols de polietileno, y mezclas de los mismos, como también mezclas de aquellos componentes con grasas, aceites y/o ceras o glicols o suspensiones en mezclas de lecitinas y/o aceites y/o ceras. En la modalidad descrita en la aplicación '293, una
5 mezcla de tetrahydrocannabinol y canabidiol fue tomada en una mezcla de mono- y di-glicéridos de cadena mediana de ácidos grasos C₈-C₁₂ y la solución obtenida fue distribuida en cápsulas de gelatina blanda.

La Patente Publicad de los Estados Unidos de América No. 2004/0229939 A1 describe una formulación sublingual comprendiendo tetrahydrocannabinol, etanol y un excipiente.

10 De acuerdo a la publicación '939, aquellas formulaciones pueden comprender tetrahydrocannabinol y etanol, como también, en ciertas modalidades, uno o más de los siguientes: celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio, estearato de magnesio, sílice ahumado, manitol, sucrosa, lactosa, sorbitol, lactitol, xilitol, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, ácido cítrico, ácido tartárico y un surfactante soluble al agua. En una modalidad en
15 particular, tetrahydrocannabinol fue disuelto en etanol y la solución resultante combinada con manitol para proporcionar una mezcla granular. Excipientes sólidos adicionales fueron añadidos a la mezcla granular, la cual luego fue secada para formar un polvo que pudiera ser comprimido en tabletas.

Como se indica en el arte, es difícil formular composiciones farmacéuticamente
20 aceptables que comprendan trans-(-)- Δ^9 -THC, debido a la naturaleza viscosa y espesa de tal material y su sensibilidad al oxígeno, luz y calor. Por consiguiente, aún en aquellas instancias anteriormente indicadas, las formulaciones de trans-(-)- Δ^9 -THC son por lo general inestables y frecuentemente exhiben una vida útil relativamente abreviada y/o deben almacenarse a bajas temperaturas (*ver por ejemplo* US2003/0229027 y WO 02/096899).

25 Por consiguiente, debido al potencial terapéutico de trans-(-)- Δ^9 -THC y en luz de las dificultades asociadas con su formulación, resulta aparente una sensación de necesidad incumplida de un ingrediente mejorado, farmacéuticamente activo de canabinoide estable, que se puede utilizar para preparar formas de dosis mejoradas de THC para administrar a pacientes afligidos con una Condición la cual puede ser aliviada, tratada o prevenida con
30 trans-(-)- Δ^9 -THC.

La mención de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no es una admisión a que dicha referencia es arte previo a la solicitud.

3. Resumen de la Invención

35 La presente invención proporciona una composición que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino. En ciertas modalidades de la composición, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol. En otras modalidades de la composición, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino consiste esencialmente de
40 trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol. En una modalidad en particular, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende al menos un 95% en peso de

19
18

trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol basado en una cantidad total de cannabinoides en la composición. En otros aspectos, el trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino comprende al menos un 98% en peso, al menos un 99%, al menos un 99,5% o al menos un 99,9 % en peso de trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol basado en la cantidad total de cannabinoides en la

5 composición.

En modalidades adicionales de la composición, el trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino tiene una proporción molar de trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol para con trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol dentro del rango desde alrededor de 0.8:1.2 a alrededor de 1.2:0.8, o desde alrededor de 0.9:1.1 a alrededor de

10 1.1:0.9, o desde alrededor de 0.95:1.05 a alrededor de 1.05:0.95. En una modalidad específica, el trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino tiene una proporción molar de trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol para con trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol de alrededor de 1:1.

La presente invención además proporciona una composición farmacéutica que comprende trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino y un portador o excipiente

15 farmacéuticamente aceptable. En una modalidad preferida, el trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino se encuentra presente en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente efectiva.

La presente invención además proporciona una forma de dosis que comprende una composición farmacéutica de la presente invención formulada en una forma de dosis útil

20 para administración a un mamífero y, particularmente, a un paciente humano. La forma de dosis puede ser adaptada para administración oral, administración transmucosa, administración transdermal, administración intratecal, administración parenteral o administración por inhalación. En un aspecto en particular de esta modalidad, la forma de dosis es una forma de dosis unitaria. En ciertas modalidades, la forma de dosis de la presente invención comprende

25 una cantidad de trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino dentro de un rango desde alrededor de 0,05 mg a alrededor de 200 mg, o desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 100 mg; o desde alrededor de 0,5 mg a alrededor de 75 mg; o desde alrededor de 2 mg a alrededor de 50 mg; o desde alrededor de 5 mg a alrededor de 25 mg. En modalidades específicas, la forma de dosis de la presente invención comprende alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor

30 de 20 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 100 mg o alrededor de 200 mg de trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino..

Las composiciones antes mencionadas y formas de dosis son formuladas con trans-(±)-Δ⁹- tetrahydrocannabinol cristalino y pueden o no comprender trans-(±)-Δ⁹- tetrahydrocannabinol cristalino al momento de administrarse.

La presente invención también está dirigida hacia un método para administrar trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol a un paciente en necesidad del mismo, que comprende mezclar una cantidad efectiva de trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable para proporcionar una composición, y administrar la composición a un paciente. En un aspecto de esta modalidad, la composición se encuentra en la forma de

40 una solución, emulsión, gel, o suspensión. En otro aspecto de esta modalidad, el portador farmacéuticamente aceptable es un solvente y la composición es una solución. En un aspecto

20
70

adicional de esta modalidad, la mezcla y administración se llevan a cabo por el paciente y, en ciertas modalidades, la administración se lleva a cabo inmediatamente después de mezclar el trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable para proporcionar la composición.

5 En ciertas modalidades, las composiciones y formas de dosis de la presente invención comprenden o están formuladas con trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino preparado por un proceso que comprende permitir que trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol y trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol se cristalicen conjuntamente. En una modalidad no-limitante, el proceso comprende permitir que trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol y
10 trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol se cristalicen conjuntamente a partir de una primera composición que comprende trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol, trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol, y un solvente orgánico no-polar para proporcionar trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino. La primera composición puede obtenerse por cualquier proceso conocido en el arte. Por ejemplo, la primera composición puede obtenerse al: (a) formar una composición bifásica que
15 comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) y una fase alcohólica-cáustica que contiene trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol y el trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol; (b) separar el trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol y el trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol de la fase alcohólica-cáustica; y (c) contactar el trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol y el trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol del paso (b), con un solvente orgánico no-polar para formar la primera composición.

20 Alternativamente, la primera composición se puede obtener al: (a) formar una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol; (b) separar el trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol de la fase alcohólica-cáustica; y (c) contactar el trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol del paso (b) con trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol y un solvente
25 orgánico no-polar para formar la primera composición.

Alternativamente, la primera composición puede obtenerse al (a) formar una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol; (b) separar el trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol de la fase alcohólica-cáustica; y (c) contactar el
30 trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol del paso (b) con trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol y un solvente orgánico no-polar para formar la primera composición.

En otras modalidades, las composiciones y formas de dosis de la presente invención comprenden o están formuladas con trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino, cuyo trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino ha sido preparado por un proceso que permite que
35 trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol y trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol se cristalicen conjuntamente para formar una primera composición orgánica que comprende trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol, trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol, y un solvente orgánico no-polar, para proporcionar trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino. La primera composición orgánica puede obtenerse por medio de cualquier proceso conocido en el arte. Por ejemplo, en una modalidad, la primera
40 composición orgánica puede obtenerse al: (a) formar una primera composición bifásica comprendiendo (i) una primera fase orgánica comprendiendo un primero solvente orgánico

21

A

inmiscible al agua, y (ii) una fase alcohólica-cáustica conteniendo trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, (b) separar la fase alcohólica-cáustica y contactar la fase alcohólica-cáustica separada con un ácido para proporcionar una fase alcohólica ácido-tratada, (c) contactar la fase alcohólica ácido-tratada con un segundo solvente orgánico inmiscible al agua para formar una segunda composición bifásica comprendiendo (i) una segunda fase orgánica comprendiendo Δ^9 -THC, y (ii) una fase alcohólica ácido-tratada, (d) contactar la segunda fase orgánica separada del paso (c) con un solvente orgánico no-polar para formar una primera composición orgánica comprendiendo Δ^9 -THC.

Alternativamente, se puede preparar trans-($\pm$)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino por un proceso que permite que trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol se cristalicen conjuntamente para formar una segunda composición orgánica comprendiendo trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, y un solvente orgánico no polar, para proporcionar trans-($\pm$)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino. La segunda composición orgánica puede obtenerse al: (a) formar una primera composición bifásica comprendiendo (i) una primera fase orgánica comprendiendo un solvente orgánico inmiscible al agua, y (ii) una fase alcohólica-cáustica conteniendo trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol; (b) contactar la fase alcohólica-cáustica separada con un ácido para proporcionar una fase alcohólica ácido-tratada, (c) contactar la fase alcohólica ácido-tratada con un segundo solvente orgánico inmiscible al agua para formar una segunda composición bifásica comprendiendo (i) una segunda fase orgánica comprendiendo trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, y (ii) una fase alcohólica ácido-tratada, (d) añadir trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol a la segunda fase orgánica separada del paso (c) preferentemente en una cantidad desde alrededor de 0,75 a alrededor de 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(-)- Δ^9 -THC, y (e) contactar la segunda fase orgánica del paso (d) con un solvente orgánico no-polar para formar la segunda composición orgánica comprendiendo Δ^9 -THC.

Alternativamente, la segunda composición orgánica puede obtenerse al: (a) formar una primera composición bifásica comprendiendo (i) una primera fase orgánica comprendiendo un primer solvente orgánico inmiscible al agua, y (ii) una fase alcohólica-cáustica conteniendo trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol; (b) contactar la fase alcohólica-cáustica separada con un ácido para proporcionar una fase alcohólica ácido-tratada, (c) contactar la fase alcohólica ácido-tratada con un segundo solvente orgánico inmiscible al agua para formar una segunda composición bifásica comprendiendo (i) una segunda fase orgánica comprendiendo trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, y (ii) una fase alcohólica ácido-tratada, (d) añadir trans-(-)- Δ^9 -THC a la segunda fase orgánica separada de la etapa (c) preferentemente en una cantidad desde alrededor de 0,75 a alrededor de 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC, y (e) contactar la segunda fase orgánica de la etapa (d) con un solvente orgánico no-polar para formar la segunda composición orgánica comprendiendo Δ^9 -THC.

22

El trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol preparado de acuerdo a lo descrito en este documento puede ser re-cristalizado una o más veces de acuerdo a los métodos descritos, para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino con una pureza deseada de al menos un 95%, al menos un 98%, al menos un 99%, al menos un 99,5% o al menos un 99,9% en peso.

La presente invención además comprende un método para tratar una Condición que comprende administrar a un mamífero, en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de la presente invención. En varios aspectos de esta modalidad, la Condición es seleccionada del grupo consistente en dolor, vómitos, pérdida de apetito, y pérdida de peso. En otros aspectos de esta modalidad, la Condición es seleccionada del grupo consistente en caquexia, náusea y vómitos (tal como las que se producen por una terapia contra el cáncer), glaucoma, neuralgia, dolor somático, dolor crónico, dolor neuropático, inflamación, trastornos neurológicos, espasticidad muscular (tal como la asociada con una lesión a la médula espinal y esclerosis múltiple), un trastorno del movimiento (tal como distonía, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, y síndrome de Tourette), migraña, epilepsia y enfermedad de Alzheimer. En otra modalidad, la Condición es aterosclerosis. En otra modalidad, la Condición es trauma neurológico o infarto.

En otra modalidad, la presente invención está dirigida hacia un método para preparar una composición canabinoide que comprende el ingrediente farmacéutico activo (API) de la presente invención, el método comprendiendo mezclar trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertos aspectos de esta modalidad, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende al menos un 95%, o al menos un 98%, o al menos un 99%, o al menos un 99,5% en peso de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol basado en la cantidad total de cannabinoides en la composición. En ciertas modalidades, la composición está formulada como una forma de dosis, o preferentemente como una forma de dosis unitaria.

En ciertos aspectos de esta modalidad, el portador o excipiente farmacéuticamente aceptable es un polvo u otro material sólido. En otra modalidad específica no-limitante, la forma de dosis se encuentra en un polvo u otra forma seca. En un aspecto adicional de esta modalidad, el excipiente farmacéuticamente aceptable es escogido para proporcionar una forma de dosis canabinoide la cual es una suspensión, emulsión, gel o solución. En un aspecto específico no-limitante de esta modalidad, la forma de dosis es una emulsión, gel o solución que se prepara al momento en que la forma de dosis debe administrarse al paciente.

La presente invención además proporciona composiciones y métodos adaptados para administración pulmonar de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol a un mamífero. El método comprende depositar una composición estable canabinoide comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino en los pulmones de un mamífero en necesidad del mismo. En una modalidad, la composición canabinoide es depositada en los pulmones del mamífero por inhalación. En un aspecto de esta modalidad, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, opcionalmente mezclado con un excipiente

farmacéuticamente aceptable, se encuentra en una forma seleccionada del grupo consistente de polvos, gránulos, micropartículas, nanopartículas, y mezclas de los mismos. En ciertos aspectos de esta modalidad, el excipiente farmacéuticamente aceptable también se encuentra en una forma seleccionada del grupo consistente de polvos, gránulos, micropartículas, nanopartículas, y mezclas de los mismos. En otros aspectos de esta modalidad, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende al menos un 95%, al menos un 98%, al menos un 99%, o al menos un 99,5% en peso de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol basado en la cantidad total de cannabinoides en la composición. En un aspecto adicional de esta modalidad, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino es entregado a los pulmones de un mamífero utilizando un dispositivo mecánico apto para administración pulmonar y capaz de depositar trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino en los pulmones de un mamífero. El dispositivo mecánico puede ser, por ejemplo, seleccionado del grupo consistente de un inhalador de polvo, inhalador de dosis unitaria, un inhalador de dosis-medida, un nebulizador, y una bomba de pulverización.

La presente invención además proporciona métodos y composiciones adaptados para administración oral de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino a un mamífero.

La forma de dosis oral de la presente invención puede ser adaptada para liberación inmediata utilizando tecnología de formulación farmacéutica estándar. Alternativamente, la forma de dosis oral puede ser adaptada para liberación controlada. En ciertas modalidades, la formulación de liberación-controlada comprende una cantidad terapéuticamente-efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un material de liberación-controlada. El material de liberación-controlada puede seleccionarse del grupo consistente de polímeros hidrofóbicos, polímeros hidrofílicos, gomas, materiales proteina-derivados, ceras, lacas, y similares como también mezclas de los mismos. En ciertas modalidades, la formulación de liberación-controlada proporciona una liberación sostenida y es apta, *por ejemplo*, para dosis de 8-horas, 12-horas o 24-horas en un paciente humano. En ciertas modalidades, la forma de dosis oral de liberación-controlada, luego de administrarse a un paciente humano, puede proporcionar una razón C_{24}/C_{max} desde alrededor de 0,55 a alrededor de 0,85, y un efecto terapéutico durante alrededor de al menos de 24 horas. En un aspecto específico de esta modalidad, el C_{max} es una concentración umbral-sub-psicotrópica.

En una modalidad en particular, la forma de dosis oral de liberación-controlada apta para dosis de 24 horas en un paciente humano comprende una matriz farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un material de liberación-controlada en donde la matriz comprende una pluralidad de matrices multiparticuladas. En varios aspectos de esta modalidad, las matrices multiparticuladas están comprimidas dentro de una tableta, o se encuentran dispuestas en cápsulas farmacéuticamente aceptables, o se encuentran dispuestas dentro una suspensión, emulsión, gel o solución farmacéuticamente aceptable.

La presente invención además proporciona un proceso para preparar una forma de dosis sólida, de disponibilidad oral, de liberación-controlada, dicho proceso comprendiendo la etapa de incorporar una cantidad terapéuticamente efectiva de

24
27

trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino dentro de un material apropiado de liberación-controlada. Tal material de liberación-controlada puede seleccionarse del grupo consistente de polímeros hidrofóbicos, polímeros hidrofílicos, gomas, materiales proteína-derivados, ceras, lacas, y similares, como también mezclas de los mismos, formando una formulación matriz de liberación-controlada. En una modalidad en particular, dicha forma de dosis, luego de administración oral a un paciente, proporciona una razón C_{24}/C_{max} desde alrededor de 0,55 a alrededor de 0,85, y un efecto terapéutico durante al menos alrededor de 24 horas.

La presente invención además proporciona métodos y composiciones adaptados para administración transmucosa o transdermal de trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino a un mamífero.

La presente invención se puede entender más a fondo haciendo referencia a las siguientes descripciones detalladas y ejemplos ilustrativos, los que ejemplifican modalidades no-limitantes de la invención.

4. Breve descripción de las Figuras

FIG. 1 es una ilustración gráfica del patrón de difracción de rayos-X en polvo obtenido al analizar una muestra de trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino preparado de acuerdo a los métodos de la invención.

FIG. 2 es una ilustración gráfica del cromatograma HPLC obtenida al analizar una muestra de trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino preparado de acuerdo a los métodos de la invención.

FIG. 3 es una ilustración gráfica de los datos obtenidos de un análisis de escaneo calorimétrico diferencial de trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino preparado de acuerdo a los métodos de la invención.

FIG. 4 es una ilustración gráfica de los datos obtenidos de un análisis gravimétrico termal de una muestra de trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino preparado de acuerdo a los métodos de la invención.

FIG. 5A-5B representan el espectro Infrarrojo de la Transformada de Fourier obtenido al analizar una muestra de trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino preparado de acuerdo a los métodos de la invención. La FIG 5A representa el espectro entre números de onda 500 cm⁻¹ y 4000 cm⁻¹ mientras que la FIG 5B representa el espectro entre números de onda 600 cm⁻¹ y 1700 cm⁻¹.

FIG. 6A - 6D representan el espectro ¹H NMR obtenido al analizar una muestra de trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino preparado de acuerdo a los métodos de la invención. La FIG 6A representa el espectro ¹H NMR entre 0 y 10 ppm; la FIG 6B representa el espectro ¹H NMR entre 4,6 y 6,4 ppm; la FIG 6C representa el espectro ¹H NMR entre 1,8 y 3,3 ppm; y la FIG 6D representa el espectro ¹H NMR entre 0,8 y 3,3 ppm.

25

FIG. 7A - 7D representan el espectro ^{13}C NMR obtenido al analizar una muestra de trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino preparado de acuerdo a los métodos de la invención. La FIG 6A representa el espectro ^{13}C NMR entre 0 y 180 ppm; la FIG 6B representa el espectro ^{13}C NMR entre 105 y 155 ppm; la FIG 6C representa el espectro ^{13}C NMR entre 10 y 50 ppm; y la FIG 6D representa el espectro ^{13}C NMR entre 72 y 82 ppm.

5. Descripción Detallada de la Invención

El ingrediente farmacéutico activo en base a canabinoide aquí descrito comprende trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino altamente purificado. Comparado con el enantiómero puro (esto es, trans-(-)- Δ^9 -THC), el trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención es menos sensible a oxígeno, luz y calor. En consecuencia, las composiciones y formas de dosis de la presente invención exhiben una estabilidad substancialmente-mejorada en comparación a composiciones y formas de dosis conocidas que comprenden el enantiómero purificado, trans-(-)- Δ^9 -THC. Por ejemplo, muestras de trans-($\pm$)- Δ^9 -tetrahidrocanabinol cristalino purificado de acuerdo a la presente invención mantenida durante tres días a temperatura ambiente en presencia de aire e iluminación de laboratorio se mantuvieron blancas. Más aún, debido a que el trans-($\pm$)- Δ^9 -tetrahidrocanabinol cristalino es un material sólido cristalino, es susceptible a formulación de acuerdo a métodos descritos en el arte en razón de esta descripción.

Por consiguiente, el ingrediente farmacéutico activo en base a canabinoide aquí descrito se adapta fácilmente a la preparación de formas de dosis mejoradas tales como aquellas que proporcionan liberación inmediata del agente activo, como también aquellas que proporcionan liberación controlada del agente activo. Más aún, las formas de dosis mejoradas de la presente invención que comprenden trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino pueden reducir la variabilidad paciente-a-paciente en respuestas fisiológicas y/o psicotrópicas al administrar trans-(-)- Δ^9 -THC como se reporta en el arte.

La preparación de trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino para utilizarse como un ingrediente farmacéutico activo (o "API") en la forma de dosis mejora de la presente invención se puede lograr, *inter alia*, de acuerdo a los métodos aquí descritos como también a la solicitud provisional de uso-común de los Estados Unidos de América Serie No. 60/630.556, la cual se encuentra íntegramente incorporada a este documento por referencia. Por ejemplo, el API de la presente invención puede aislarse cristalizando trans-($\pm$)- Δ^9 -THC a partir de una composición comprendiendo trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC, y un solvente orgánico no-polar de acuerdo a los métodos aquí descritos, como también a los descritos en la solicitud provisional de los Estados Unidos de América Serie No. 60/630.556.

Sin estar limitado a la teoría, el presente inventor cree que impurezas cannabinoides típicamente presentes en composiciones Δ^9 -THC se encuentran substancial, sino completamente eliminadas cuando se permite que trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC formen trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino. Por consiguiente, en una modalidad, trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención comprende al menos un 95%, al menos un 98%, al menos un 99%, al

26
76

menos un 99,5%, o al menos un 99,9% en peso de trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino basado en la cantidad total de cannabinoides.

En una propuesta para la preparación de trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino utilizado en las formas de dosis mejoradas de la presente invención, trans-(-)-Δ⁹-THC y trans-(+)-Δ⁹-THC son preparados en forma separada y luego combinados en presencia de un solvente no-polar para proporcionar una composición de la cual se puede aislar trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino. Trans-(-)-Δ⁹-THC es un producto natural que puede ser aislado de la planta *Cannabis sativa* de acuerdo a métodos descritos en el arte.

En otra propuesta, cada uno de los enantiómeros, *esto es* trans-(-)-Δ⁹-THC y trans-(+)-Δ⁹-THC, es preparado en forma separada por síntesis química ya sea de acuerdo a los métodos aquí descritos, de acuerdo a los métodos descritos en la solicitud provisional de los Estados Unidos de América Serie No. 60/630.556, o de acuerdo a métodos descritos en el arte. Alternativamente, la preparación de trans-(-)-Δ⁹-THC y trans-(+)-Δ⁹-THC puede obtenerse por la fraccionalización de una mezcla que comprende ambos enantiómeros tal como, *por ejemplo*, el método descrito en la solicitud provisional de los Estados Unidos de América Serie No. 60/630.556, o de acuerdo a métodos descritos más abajo. Los enantiómeros pueden entonces ser combinados en presencia de un solvente no-polar para proporcionar una composición en donde se puede aislar trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino.

En aún otra propuesta, el trans-(±)-Δ⁹-THC es sintetizado como una mezcla que comprende tanto trans-(-)-Δ⁹-THC como trans-(+)-Δ⁹-THC, de acuerdo a métodos aquí descritos, o de acuerdo a los métodos descritos en la solicitud provisional de los Estados Unidos de América No. 60/630.556, o de acuerdo a métodos descritos en el arte. La mezcla que comprende tanto trans-(-)-Δ⁹-THC como trans-(+)-Δ⁹-THC es entonces contactada con un solvente no-polar para proporcionar una composición donde se puede aislar trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino.

Trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino, el que se prepara de acuerdo a lo aquí descrito o de acuerdo a lo descrito en la solicitud provisional de los Estados Unidos de América Serie No. 60/630.556, es un material cristalino sólido el cual es al menos un 95% en peso, al menos un 98% en peso, al menos un 99% en peso, al menos un 99,5% o al menos un 99,9% en peso de trans-(±)-Δ⁹-THC basado en la cantidad total de cannabinoides. Este material sólido puede ser fácilmente granulado y micronizado para proporcionar materiales particulados y polvos para utilizarse, *por ejemplo*, en inhaladores de dosis-medidas, o para administración transdermal, transmucosa, parenteral u oral. Particularmente, formulaciones para administración oral, *por ejemplo*, en la forma de tabletas, píldoras o partículas encapsuladas o suspensiones, pueden manufacturarse como formulaciones de liberación-inmediata o liberación-controlada (*por ejemplo*, formulaciones de liberación-sostenida).

Las formulaciones orales de la presente invención pueden además comprender uno o más agentes adversos que pueden ser adaptados para liberación al manipular la forma de dosis a fin de, *por ejemplo*, disminuir u obviar la actividad farmacológica de trans-(-)-Δ⁹-THC y/o trans-(+)-Δ⁹-THC, a fin de disuadir la administración de la formulación por una ruta que no sea la administración oral. Ejemplos ilustrativos de tales agentes incluyen, pero no están

limitados a antagonista CB1, SR 141716 A (Ver por ejemplo, Shire et al. (1996) J. Biol. Chem. 271(12): 6941-46) y el antagonista CB2 SR 144528 (Ver por ejemplo, Shire et al. (1998) J. Pharmacol. Exp. Ther. 284(2): 644-50).

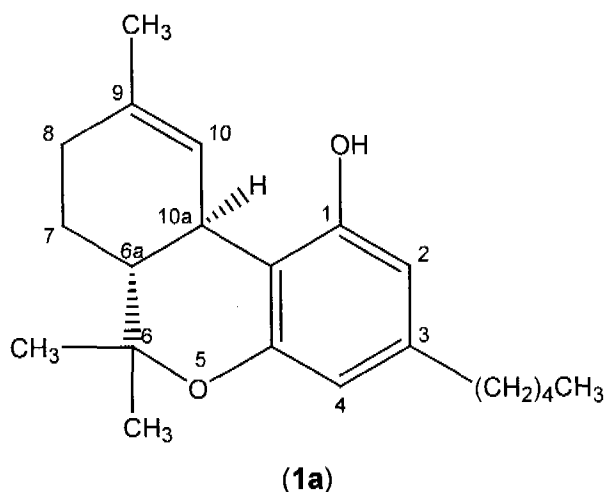
21
21

5

5.1. Definiciones

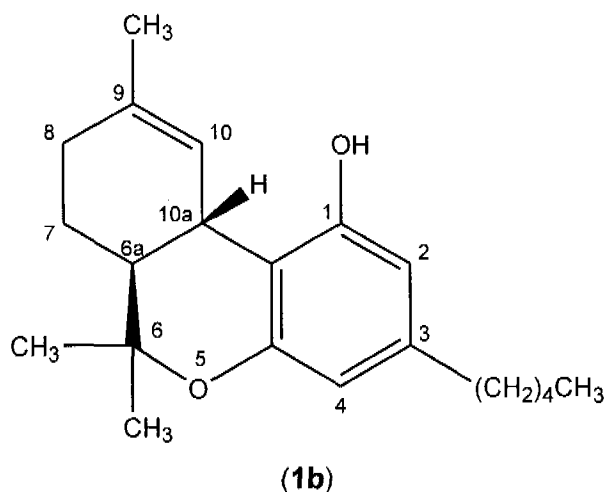
De acuerdo a la utilización dada en este documento, el término genérico " Δ^9 -THC" puede referirse a trans-(-)- Δ^9 -THC; trans-(+)- Δ^9 -THC; trans-($\pm$)- Δ^9 -THC; o cualquier mezcla de los mismos.

Trans-(-)- Δ^9 -THC tiene la estructura de la fórmula (1a):



10

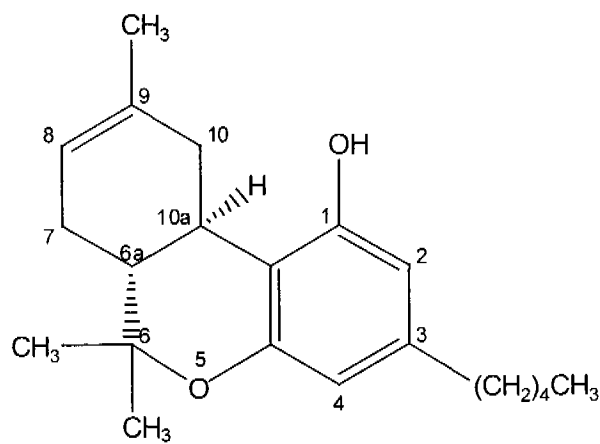
Trans-(+)- Δ^9 -THC tiene la estructura de (1b):



15

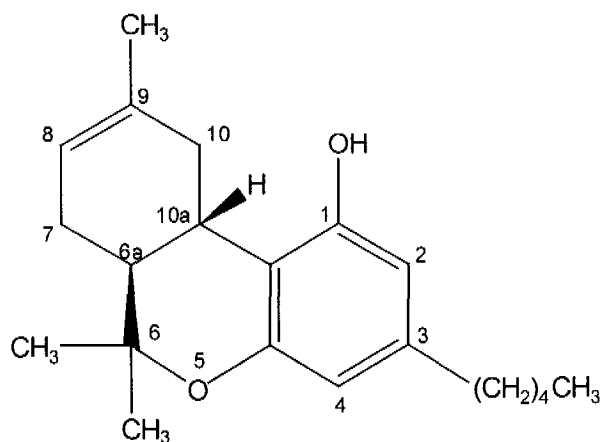
De acuerdo a la utilización dada en este documento, el término genérico " Δ^8 -THC" puede referirse a (-)- Δ^8 -THC; (+)- Δ^8 -THC; trans-($\pm$)- Δ^8 -THC; o cualquier mezcla de los mismos.

(-)- Δ^8 -THC tiene la estructura de la fórmula (2a):



(2a)

(+)-[8]-THC tiene la estructura de (2b):

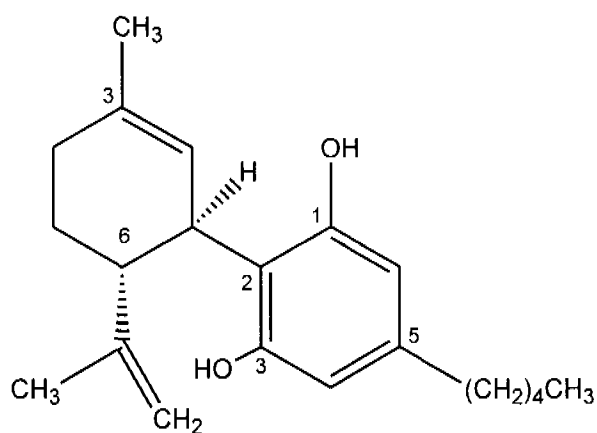


(2b)

5

De acuerdo a la utilización dada en este documento, el término genérico "CBD" puede referirse a (-)-CBD; (+)-CBD; (±)-CBD; o cualquier mezcla de los mismos.

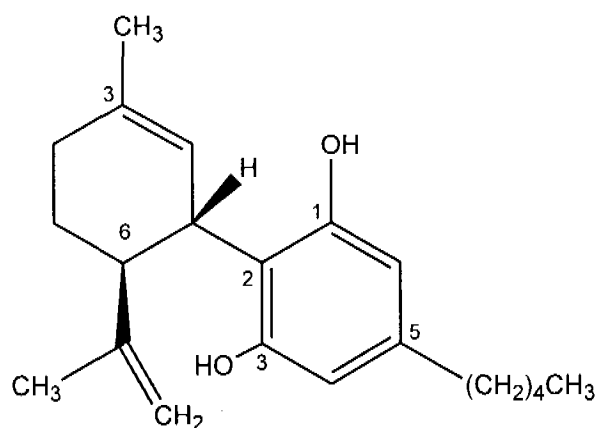
(-)-CBD tiene la estructura de la fórmula (3a):



(3a)

(+)-CBD tiene la estructura de la fórmula (3b):

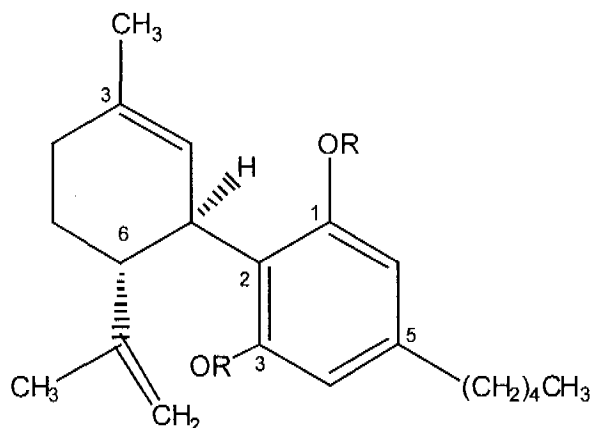
10



(3b)

De acuerdo a la utilización dada en este documento, el término genérico "CBD-bis-1,3-(3,5-dinitrobenzoato)" puede referirse a (-)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato); (+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato); (±)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato); o cualquier mezcla de los mismos.

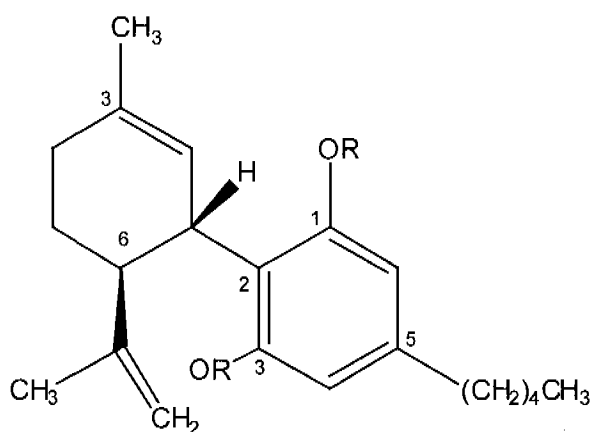
(-)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato) tiene la estructura de la fórmula (4a):



(4a)

10 en donde R es $-\text{C}(\text{O})(3,5\text{-C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2)$.

(+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato) tiene la estructura de la fórmula (4b):



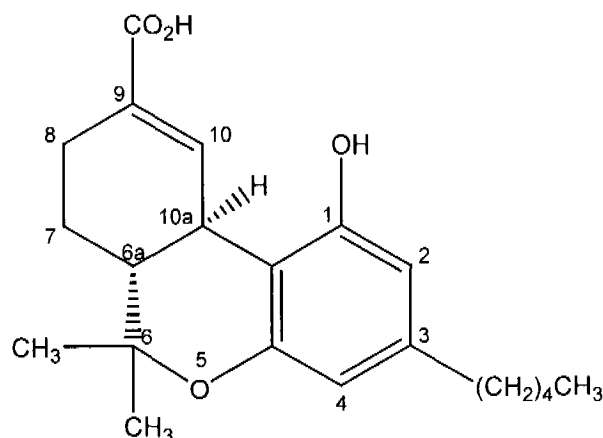
(4b)

en donde R es $-\text{C}(\text{O})(3,5\text{-C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2)$.

15 De acuerdo a la utilización dada en este documento, el término genérico "trans- Δ^9 -THC ácido carboxílico" puede referirse a trans-(-)- Δ^9 -THC ácido carboxílico; trans-(+)- Δ^9 -THC ácido carboxílico; trans-± Δ^9 -THC ácido carboxílico; o cualquier mezcla de los mismos.

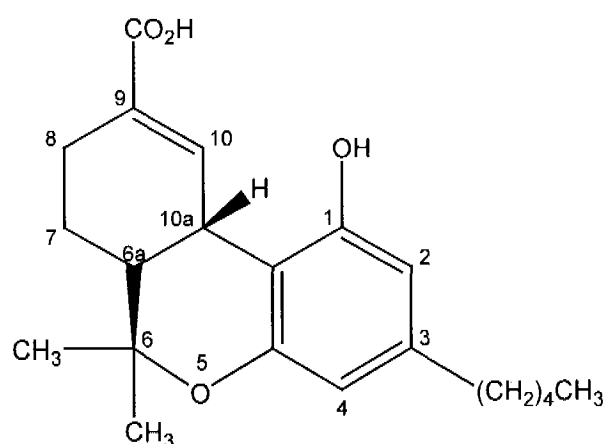
30
24

Trans-(-)- Δ^9 -THC ácido carboxílico tiene la estructura de la fórmula (5a):



5a

Trans-(+)- Δ^9 -THC ácido carboxílico tiene la estructura de la fórmula (5b):



5b

El término "haluro" se refiere a fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

El término "-halo" significa -F, -Cl, -Br o -I.

El término "-(C₁-C₄)alquil" significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada teniendo desde 1 a 4 átomos de carbono. (C₁-C₄)alquil saturados de cadena lineal representativos son -metilo, -etilo, -n-propilo, y -n-butilo. -(C₁-C₄)alquil saturados ramificados representativos son -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, y -tert butilo.

La frase "solvente orgánico anhidro," a menos que se encuentre de otra forma definido en este documento, significa un solvente orgánico teniendo una cantidad de agua menor a alrededor de un 0,01% en peso de la cantidad de agua total y solvente orgánico.

El término "canabinoides" se refiere a Δ^9 -THC incluyendo trans- Δ^9 -THC y cis- Δ^9 -THC; isómeros estructurales de Δ^9 -THC teniendo una formula molecular C₂₁H₃₀O₂, incluyendo Δ^8 -THC, (-)- Δ^8 -iso-THC, y (+)- Δ^8 -iso-THC; cannabinol e isómeros estructurales de cannabinol teniendo una fórmula molecular de C₂₁H₂₈O₂; Δ^9 -THC-ácido carboxílico; precursores Δ^9 -THC incluyendo CBD, abn-CBD, (+)-abn-CBD, olivetol, (+)-p-menta-2,8-dien-1-ol y (-)-p-menta-2,8-dien-1-ol; sales de los mismos; y derivados de los mismos incluyendo ácidos, éteres, ésteres, aminas, y similares.

A menos que se encuentre de otra forma especificado en este documento, la frase "impurezas cannabinoides" significa cannabinoides aparte de trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC o (±)- Δ^9 -THC.

21
280

A menos que se encuentre de otra forma especificado en este documento, el término genérico " Δ^9 -THC-ácido carboxílico" significa $(-)\text{-}\Delta^9\text{-THC-ácido carboxílico}$, $(+)\text{-}\Delta^9\text{-THC-ácido carboxílico}$, o $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-THC-ácido carboxílico}$.

De acuerdo a la utilización dada en este documento, la frase " $\text{trans-(}\pm\text{)-}\Delta^9\text{-THC}$ cristalino" significa una forma sólida, cristalina de $\Delta^9\text{-THC}$ comprendiendo $\text{trans-(-)-}\Delta^9\text{-THC}$ y $\text{trans-(+)-}\Delta^9\text{-THC}$ y teniendo una cantidad de $\text{trans-(-)-}\Delta^9\text{-THC}$ y $\text{trans-(+)-}\Delta^9\text{-THC}$ que es al menos un 95%, al menos un 98%, al menos un 99%, al menos un 99,5% o al menos un 99,9% en peso basado en el peso total de cannabinoides. La cristalinidad de $\text{trans-(}\pm\text{)-}\Delta^9\text{-THC}$ cristalino de la presente invención puede demostrarse, por ejemplo, por la presencia de cualquier signo(s) determinado por la difracción de rayos-X en polvo. En una modalidad ilustrativa, no-limitada, la difracción de rayos-X en polvo de $\text{trans-(}\pm\text{)-}\Delta^9\text{-THC}$ cristalino de acuerdo a la presente invención proporcionará datos de difracción parcial o completamente equivalente a la presentada en la Tabla 1 y FIG 1.

En una modalidad, el $\text{trans-(}\pm\text{)-}\Delta^9\text{-THC}$ cristalino de la presente invención comprende una mezcla racémica de $\text{trans-(-)-}\Delta^9\text{-THC}$ y $\text{trans-(+)-}\Delta^9\text{-THC}$. En ciertas modalidades de la presente invención, $\text{trans-(}\pm\text{)-}\Delta^9\text{-THC}$ cristalino comprende cantidades equimolares similares de $\text{trans-(-)-}\Delta^9\text{-THC}$ y $\text{trans-(+)-}\Delta^9\text{-THC}$. En otras modalidades de la presente invención, $\text{trans-(}\pm\text{)-}\Delta^9\text{-THC}$ cristalino comprende, en peso, desde alrededor de un 40% $\text{trans-(-)-}\Delta^9\text{-THC}$ a alrededor de un 60% $\text{trans-(-)-}\Delta^9\text{-THC}$ y desde alrededor de un 60% $\text{trans-(+)-}\Delta^9\text{-THC}$ a alrededor de un 40% $\text{trans-(+)-}\Delta^9\text{-THC}$; o desde alrededor de un 45% $\text{trans-(-)-}\Delta^9\text{-THC}$ a alrededor de un 55% $\text{trans-(-)-}\Delta^9\text{-THC}$ y desde alrededor de un 55% $\text{trans-(+)-}\Delta^9\text{-THC}$ a alrededor de un 45% $\text{trans-(+)-}\Delta^9\text{-THC}$; o desde alrededor de un 48% $\text{trans-(-)-}\Delta^9\text{-THC}$ a alrededor de un 52% $\text{trans-(-)-}\Delta^9\text{-THC}$ y desde alrededor de un 52% $\text{trans-(+)-}\Delta^9\text{-THC}$ a alrededor de un 48% $\text{trans-(+)-}\Delta^9\text{-THC}$; o desde alrededor de un 49% $\text{trans-(-)-}\Delta^9\text{-THC}$ a alrededor de un 51% $\text{trans-(-)-}\Delta^9\text{-THC}$ y desde alrededor de un 51% $\text{trans-(+)-}\Delta^9\text{-THC}$ a alrededor de un 49% $\text{trans-(+)-}\Delta^9\text{-THC}$.

El $\text{trans-(}\pm\text{)-}\Delta^9\text{-THC}$ cristalino de la presente invención puede ser un material polimórfico, eso es, puede existir en más de una forma cristalina identificada, por ejemplo, por un "grupo espacial" o "clase de cristal" en particular. De acuerdo a la utilización dada en este documento, la frase " $\text{trans-(}\pm\text{)-}\Delta^9\text{-THC}$ cristalino" tiene por objeto abarcar la totalidad de tales formas cristalinas polimórficas y no tiene por objeto quedar limitada a una forma cristalina cualquiera.

De acuerdo a la utilización dada en este documento, la frase "ingrediente farmacéutico activo" o "API" significa cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser utilizadas en la manufacturación de un producto de droga (medicinal) y que, al utilizarse en la producción de una droga, se convierte en un ingrediente activo del producto de droga. Tales sustancias tienen por objeto suministrar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad o afectar la estructura y función del cuerpo.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable," de acuerdo a la utilización dada en este documento, se refiere a una sal preparada a partir de un API teniendo un grupo funcional

32
31

acídico tal como un grupo fenólico, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Bases adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, hidróxidos de metales alcali tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amonio, y aminas orgánicas, tales como mono-, di-, o trialquilaminas insustituidas o hidroxí-sustituidas; diciclohexilamina; tributilo amina; piridino; N-metilo, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-aminas de alquil más bajo), tal como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-tert-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-más bajo alquil-N-(hidroxí más bajo alquil)-aminas, tal como N, N,-dimetilo-N-(2-hidroxi-etil)amina, o tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metilo-D-glucamina; y amino ácidos tales como arginina, lisina, y similares.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende trans-(±)-11⁹-tetrahydrocannabinol cristalino y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. De acuerdo a la utilización dada en este documento, el término "portador" o "excipiente" se refiere a una sustancia a parte del ingrediente farmacéutico activo (o "API") incluida en una composición o forma de dosis de la presente invención. Portadores o excipientes, de estar presente, pueden, sin limitación, ser seleccionados de uno o más del grupo consistente de: ligantes, rellenos, ayudantes de compresión, lubricantes desintegrantes, deslizantes, endulzantes, agentes colorantes, saborizantes, preservantes, agentes de suspensión, agentes dispersadotes, formadores de películas y recubrimientos y cualquier combinación de los mismos.

De acuerdo a la utilización dada en este documento, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no sean contraímagenes unos de otros (diastereómeros).

El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono en donde se encuentran adosados cuatro grupos diferentes.

Los términos "enantiómeros," "enantiomérico," y similares, se refieren a una molécula que no es superimpuesta en su contraíimagen y por ende es ópticamente activa cuando el enantiómeros gira el plano de luz polarizada en una dirección y su contraíimagen gira el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros, y el cual es ópticamente inactivo.

De acuerdo a la utilización dada en este documento, los términos "paciente" y "sujeto" pueden utilizarse de forma intercambiable, y significan un animal, particularmente un mamífero, incluyendo, pero no limitado a una vaca, caballo, oveja, cerdo, gato, perro, rata, ratón, conejo, conejillo de indias, etc., más preferentemente un primate, y más preferentemente un humano.

El término "liberación-sostenida" se encuentra definida para los propósitos de la presente invención, como la liberación de API de una forma de dosis a tal razón que las concentraciones de sangre (por ejemplo, plasma) se mantengan dentro del rango terapéutico

33
72

durante un período de tiempo de alrededor de 8 horas, alrededor de 12 horas, o alrededor de 24 horas. En una modalidad preferida, las concentraciones de plasma de trans-(-)- Δ^9 -THC se mantienen a un nivel sub-sicotrópico.

De acuerdo a la utilización dada en este documento, el término " C_{max} " denota la
5 concentración máxima de plasma del API obtenida durante un intervalo de dosis.

De acuerdo a la utilización dada en este documento, el término " C_{24} " denota la
concentración de plasma del API 24 horas luego de su administración.

De acuerdo a la utilización dada en este documento, el término "razón C_{24} / C_{max} "
se refiere a la razón de la concentración de plasma del API 24 horas después de la
10 administración para la concentración máxima de plasma del API obtenida dentro de intervalos de dosis.

De acuerdo a la utilización dada en este documento, el término "agente adverso"
significa un agente que (a) reduce o elimina uno o más efectos farmacológicos de un agente
terapéutico, tal como efecto eufórico o tóxico, o (b) causa una reacción fisiológica indeseada,
15 tal como vómitos. En una modalidad, una forma de dosis oral de la presente invención
comprende una primera composición y una segunda composición, en donde la primera
composición comprende trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino como API, y la segunda composición
comprende un agente adverso. En ciertas modalidades, el agente adverso está recubierto con
una capa substancialmente insoluble en el tracto gastrointestinal. Cuando tal forma de dosis
20 oral se administra oralmente a un paciente como está previsto (esto es, en una forma no
manipulada), solamente el API de la primera composición es substancialmente liberada en el
tracto gastrointestinal del paciente, y el agente adverso no es substancialmente liberado. Sin
embargo, si la forma de dosis oral es manipulada de manera que el recubrimiento de la
segunda composición es alterada, entonces el agente adverso también se liberará de forma
25 substancial al administrarse, reduciendo así el efecto eufórico de la primera composición o
causando una reacción fisiológico indeseada.

5.2 Métodos para Aislar trans-(-)- Δ^9 -THC

Trans-(-)- Δ^9 -THC puede ser extractado y purificado a partir de un material de la
planta *Cannabis sativa*, como también de hashish, de acuerdo a métodos descritos en el arte
30 (ver, por ejemplo, WO 03/064407 A2; Turk *et al.* (1971) *J. Pharm. Pharmac.* 23: 190-195; Y.
Gaoni *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 93:217 (1971); y Patente de los Estados Unidos de América
No. 6.365.416 B1 de Elsohly *et al.*). Por ejemplo, de acuerdo a un método publicado, material
de planta macerado o en polvo puede ser extractado con un solvente no-polar tal como hexano,
y el extracto resultante ser cromatografiado en una columna de gel de sílice. Fracciones
35 seleccionadas pueden ser reunidas y expuestas a destilación fraccional bajo vacío para
proporcionar aproximadamente un 90% de THC puro. Una purificación adicional involucrando
ya sea una segunda destilación fraccional o purificación HPLC puede proporcionar THC
substancialmente puro (ver Patente de los Estados Unidos de América No. 6.365.416 B1). En
otra propuesta (R.F. Turk *et al.*, *J. Pharm. Pharmac.* 23:190-195 (1971)), se puede aislar

34
87

trans-(-)- Δ^9 -THC de un tejido de planta de marihuana, pero el producto puede contener una cantidad indeterminada de precursores carboxílicos de THC. En ambos casos, los extractos de planta pueden contener trans-(-)- Δ^9 -THC como también impurezas tales como isómeros de cannabinoides de los cuales debe separarse el compuesto deseado.

5 Trans-(-)- Δ^9 -THC puede ser químicamente sintetizado de acuerdo a métodos descritos en el arte. Por ejemplo, Patente de los Estados Unidos de América No. 3.560.528 de Petrizilka describe la reacción de una mezcla *cis/trans* de (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol con olivetol en presencia de un catalizador de ácido tal como ácido monohidrato *p*-toluenosulfónico ("PTSA·H₂O") o ácido trifluoroacético como un agente deshidratante en benceno recirculante
10 para proporcionar (-)- Δ^8 -THC, el cual puede ser convertido en trans-(-)- Δ^9 -THC por la adición de HCl seguido por dehidroclorinación (ver Y. Mechoulam *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 89:4553 (1967); y R. Mechoulam *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 94:6159 (1972)).

La Patente de los Estados Unidos de América No. 4.025.516 de Razdan *et al.* describe la reacción de una mezcla *cis/trans*-(+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol con olivetol en un
15 solvente orgánico inerte en presencia de un exceso de un agente deshidratante no-alcalino y un catalizador de ácido para formar trans-(-)- Δ^9 -THC. Esta patente también describe la reacción de (-)-canabidiol ("(-)-CBD" o "(-)-anormal-CBD" ("(-)-abn-CBD")) con un ácido Lewis tal como dietileter trifluoruro de boro ("BF₃·Et₂O") en un solvente inerte bajo condiciones anhidras para formar trans-(-)- Δ^9 -THC (ver también WO 03/070506).

20 R. K. Razdan *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 96:5860 (1974) describe la reacción de una mezcla *cis/trans* de (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol con olivetol en la presencia de un 1% BF₃·Et₂O, cloruro de metileno y sulfato magnésico anhidro para formar trans-(-)- Δ^9 -THC.

La Patente de los Estados Unidos de América No. 4.381.399 de Olsen *et al.* describe un método para separar trans-(-)- Δ^9 -THC de una mezcla sintética cruda, el método
25 comprendiendo esterificar la mezcla cruda, aislar el éster de trans-(-)- Δ^9 -THC resultante, hidrolizar el éster, y destilar el trans-(-)- Δ^9 -THC a presión reducida. Métodos adicionales para sintetizar Δ^9 -THC se describen la Patente de los Estados Unidos de América No. 5.227.537 de Stoss *et al.*; en Razdan *et al.* (1975) *Experiencia* 31: 16; y en la Publicación Internacional PCT WO 02/096899 A1.

30 Además de aquellos métodos descritos en el arte, la presente invención y la solicitud provisional de los Estados Unidos de América Serie No. 60/630.556 proporcionan métodos para preparar composiciones comprendiendo al menos un 98%, al menos un 99%, al menos un 99,5% o al menos un 99,9% en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC basado en la cantidad total de cannabinoides. Más específicamente, aquí se describe un método para fraccionalizar
35 trans-(±)- Δ^9 -THC, por ejemplo trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino, en una fase quiral estacionaria para proporcionar trans-(-)- Δ^9 -THC. Sin estar limitado a la teoría, el presente inventor cree que impurezas cannabinoides típicamente presentes en composiciones Δ^9 -THC son substancial o completamente eliminadas cuando se permite que trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC formen trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino. Así, la resolución posterior de trans-(±)- Δ^9 -THC obtenida de
40 trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino con un solvente de elución en una fase quiral estacionaria proporciona una composición comprendiendo al menos un 98% en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC

35
28

basado en la cantidad total de cannabinoides en la composición. Así, en esta modalidad, trans-(-)- Δ^9 -THC, el cual puede utilizarse en la Etapa de Cristalización puede ser reutilizado o "reciclado" a partir de una resolución anterior de trans-($\pm$)- Δ^9 -THC en una fase quiral estacionaria *por ejemplo*, como se describe en la Sección 4.6.

5

5.3 Métodos para Aislar trans-(+)- Δ^9 -THC

Trans-(+)- Δ^9 -THC, el cual no se conoce de ocurrir en la naturaleza, puede prepararse por medio de métodos sintéticos conocidos incluyendo, pero no limitado a, la reacción de (+)- Δ^8 -THC con HCl seguido por dehidroclorinación (*ver* R. Mechoulam *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 94:6159 (1972)). Alternativamente, trans-(+)- Δ^9 -THC puede ser sintetizado de acuerdo a otros métodos descritos en el arte (Patente de los Estados Unidos de América No. 3.560.528 de Petrizilka; Y. Mechoulam *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 89:4553 (1967); Patente de los Estados Unidos de América No. 4.025.516 de Razdan *et al.*; R. K. Razdan *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 96:5860 (1974)), siempre que el enantioméricamente puro (-)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol es utilizado como el reactor reaccionado con olivetol para proporcionar el intermedio (*esto es*, canabidiol), el cual finalmente puede ser convertido a trans-(+)- Δ^9 -THC. Trans-(+)- Δ^9 -THC puede ser obtenido por los métodos descritos en la Sección 6, debajo.

Además de los métodos descritos en el arte, la presente invención y la solicitud provisional de los Estados Unidos de América Serie No. 60/630.556 proporcionan métodos para preparar composiciones comprendiendo al menos un 98%, al menos un 99%, al menos un 99,5% o al menos un 99,9% en peso de trans-(+)- Δ^9 -THC basado en la cantidad total de cannabinoides en la composición. Más específicamente, aquí se describe un método para fraccionar trans-($\pm$)- Δ^9 -THC, *por ejemplo*, trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino, en una fase quiral estacionario para proporcionar una composición trans-(+)- Δ^9 -THC. Sin estar limitado por la teoría, el presente inventor cree que impurezas cannabinoides típicamente presentes en composiciones Δ^9 -THC son substancial o completamente eliminadas cuando se permite que trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC formen trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino. Así, la posterior resolución de trans-($\pm$)- Δ^9 -THC obtenida de trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino con un solvente de elusión en una fase quiral estacionaria proporciona una composición comprendiendo al menos un 98%, al menos un 99%, al menos un 99,5% o al menos un 99,9% en peso de trans-(+)- Δ^9 -THC basado en la cantidad total de cannabinoides en la composición. Así, en esta modalidad, el trans-(+)- Δ^9 -THC, el cual puede utilizarse en la Etapa de Cristalización puede ser reutilizado o "reciclado" a partir de una resolución anterior de trans-($\pm$)- Δ^9 -THC en una fase quiral estacionaria, *por ejemplo*, como se describe en la Sección 4.6.

Otra propuesta cromatográfica para el aislamiento de formas enantioméricas de Δ^9 -THC se describe en S. L. Levin *et al.*, *J. Chromatogr. A* 654:53-64 (1993), el que describe un método para obtener trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC a partir de una composición comprendiendo cantidades equimolares de trans-(-)- y trans-(+)-enantiómero. Esta separación cromatográfica se puede llevar a cabo en una columna comprendiendo una fase estacionaria de amilosa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) inmovilizada en un gel de sílice.

36
71

5.4 Métodos para aislar Mezclas de trans-(±)- Δ^9 -THC

Una mezcla de enantiómeros comprendiendo tanto trans-(-)- Δ^9 -THC como trans-(+)- Δ^9 -THC puede obtenerse por síntesis química directa. Cuando se utiliza tal método sintético, la razón de trans-(-)- Δ^9 -THC a trans-(+)- Δ^9 -THC puede variar dependiendo en la pureza óptica de los reactivos y la elección del proceso sintético. Así, se puede obtener trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC en cantidades equimolares similares por medio de una vía sintética utilizando reactivos racémicos. Ejemplos no-limitantes para preparar una mezcla de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC por una vía sintética directa incluyen la reacción de citral y olivetol en presencia de un ácido Lewis (ver R. Mechoulam *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **94**:6159 (1972)), o hidrólisis de (±)-1-*m*-nitrobenzenosulfoanato-6a,10a-trans- Δ^9 -THC con NaOH en metanol acuoso (K.E. Fahrenholtz *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **89**:5934-5941 (1967)). Más específicamente, K.E. Fahrenholtz *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **89**:5934-5941 (1967) describe la síntesis de una mezcla de *dl*- Δ^9 -tetrahidrocanabinol y *dl*- Δ^8 -tetrahidrocanabinol (en una proporción de 74:26) bajo la reacción de 9-cloro-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6,6,9-trimetilo-3-pentilo-6H-benzo[*c*]cromen-1-ol con hidrato de sodio. Esta referencia también describe la hidrólisis de (±)-1-*m*-nitrobenzenosulfoanato-6a,10a-trans- Δ^9 -tetrahidrocanabinol con NaOH en metanol acuoso para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC, el cual puede ser posteriormente cristalizado a partir de hexano como cristales levemente bronceados. En otra propuesta descrita en E.G. Taylor *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **88**:367 (1966), se puede reaccionar citral con olivetol en etanol acidificado para formar trans-(±)- Δ^9 -THC en aproximadamente un 35% de entrega. Alternativamente, se puede obtener trans-(±)- Δ^9 -THC por los métodos descritos en la Sección 6, debajo.

5.5 Métodos para Aislar trans-(±)- Δ^9 -THC Cristalino

Trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino, útil en la presente invención, puede ser obtenido por cualquier método conocido o posteriormente desarrollado. Por ejemplo, un método no-limitante de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino incluye la cristalización de una primera composición comprendiendo trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC, y un solvente orgánico no-polar para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino, como se describe más abajo.

Composiciones que comprenden trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC, y trans-(±)- Δ^9 -THC útiles para purificar trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino pueden obtenerse por los métodos descritos en las Secciones 4,2, 4,3. y 4,4, anteriores, respectivamente, como también en la Sección 6, de más abajo. Además de aquellos métodos, en otra modalidad, el trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC, los cuales pueden utilizarse en la Etapa de Cristalización (descrito más abajo) pueden obtenerse a partir de derivados de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC. Por ejemplo, una mezcla de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC puede ser reaccionado con un grupo protector de fenol tal como *m*-nitrobenzonesulfonato y cristalizado para proporcionar 2-*m*-nitrobenzenosulfonato-(±)- Δ^9 -THC (ver Patente de los Estados Unidos de América No. 3.507.885 de Fahrenholtz; y K.E. Fahrenholtz *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*

38 34

89:5934-5491 (1967)). El 2-*m*-nitrobenzenosulfonato-(±)- Δ^9 -THC puede ser desprotegido, y la mezcla resultante comprendiendo trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC puede ser cristalizada a partir de una composición comprendiendo el trans-(-)- Δ^9 -THC, el trans-(+)- Δ^9 -THC, y un solvente orgánico no-polar para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino.

5 En otra modalidad, ciertas impurezas en el trans-(+)- Δ^9 -THC, trans-(-)- Δ^9 -THC, y/o trans-(±)- Δ^9 -THC pueden ser eliminadas de acuerdo con el "Método de Purificación Δ^9 -THC" descrito más abajo, antes de la utilización de aquellos materiales Δ^9 -THC en la Etapa de Cristalización. Este Método de Purificación Δ^9 -THC incluye una "Etapa de Contacto Cáustico," en donde la composición trans-(+)- Δ^9 -THC, trans-(-)- Δ^9 -THC, y/o trans-(±)- Δ^9 -THC a
10 ser purificada es contactada con base. Esta primera etapa produce una fase alcohólica-cáustica la cual, en la segunda etapa del Método de Purificación Δ^9 -THC, es contactada con un ácido para proporcionar una fase alcohólica ácido-tratada, en donde, el presente inventor cree que, trans-(+)- Δ^9 -THC y trans-(-)- Δ^9 -THC no son solubles.

También se puede obtener trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino permitiendo que
15 trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC se critalicen para formar una composición comprendiendo trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC y un solvente orgánico no-polar (la "Etapa de Cristalización") para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino y una fase líquida. Composiciones que comprenden trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC y un solvente orgánico no-polar útiles para la Etapa de Cristalización pueden obtenerse a través de cualquier método
20 conocido o posteriormente desarrollado. Por ejemplo, se puede obtener trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino contactando una cantidad adecuada de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC con un solvente orgánico no-polar. El orden y la razón de añadidura de trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC y solvente orgánico no-polar no son críticos y se pueden llevar a cabo en secuencia o en forma substancialmente simultánea. Como ejemplo, trans-(-)- Δ^9 -THC,
25 opcionalmente en presencia de un solvente orgánico no-polar, y trans-(+)- Δ^9 -THC, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico no-polar, pueden ser añadidos a un solvente orgánico no-polar. Asimismo, trans-(+)- Δ^9 -THC en presencia de un solvente orgánico no-polar y trans-(-)- Δ^9 -THC en presencia de un solvente orgánico no-polar pueden ser mezclados.

30 La razón de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC utilizado en la Etapa de Cristalización puede variar dentro de ciertos límites. En una modalidad, el trans-(-)- Δ^9 -THC se encuentra presente en una cantidad desde alrededor de 0,75 a alrededor de 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC. En otra modalidad, el trans-(-)- Δ^9 -THC se encuentra presente en una cantidad desde alrededor de 0,9 a alrededor de 1,1 equivalentes
35 molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC. En otra modalidad, el trans-(-)- Δ^9 -THC se encuentra presente en una cantidad desde alrededor de 0,95 a alrededor de 1,05 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC. En otra modalidad, el trans-(-)- Δ^9 -THC se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 1 equivalente molar por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC.

40 Ejemplos no-limitantes de solventes orgánicos no-polares útiles en la Etapa de Cristalización incluyen hidrocarburos(C_4 - C_{10}) alifáticos tal como un hidrocarburo alifático de

cadena lineal, un hidrocarbano alifático ramificado o un hidrocarbano alifático cíclico, tal como butano, un pentano, un hexano, un heptano, un octano, un nonato, o un decano, o cualquier mezcla de los mismos.

En una modalidad, el solvente orgánico no-polar utilizado en la Etapa de
5 Cristalización es un heptano de cadena lineal o cadena ramificada. En otra modalidad, el solvente orgánico no-polar utilizado en la Etapa de Cristalización es un pentano, hexano, heptano, octano o iso-octano. En una modalidad específica, el solvente orgánico no-polar utilizado en la Etapa de Cristalización es n-heptano.

La cantidad de solvente orgánico no-polar utilizado en la Etapa de Cristalización
10 puede variar y dependerá, en parte, en la cantidad y tipo de impurezas cannabinoides y temperatura. Típicamente, el solvente orgánico no-polar puede estar presente en una cantidad suficiente como para proporcionar una mezcla teniendo una concentración Δ^9 -THC desde alrededor de un 1% a alrededor de un 95%, preferentemente desde alrededor de un 20% a alrededor de un 75%, más preferentemente desde alrededor de un 40% a alrededor de un 60%
15 en peso basado en la cantidad total de Δ^9 -THC y el solvente orgánico no-polar.

La Etapa de Cristalización puede llevarse a cabo durante un tiempo y a una temperatura suficiente como para proporcionar cristales trans-(±)- Δ^9 -THC. Un tiempo suficiente como para cristalizar trans-(±)- Δ^9 -THC puede ser desde alrededor de 1 hora a alrededor de 200 horas; o desde alrededor de 5 horas a alrededor de 150 horas; o desde alrededor de 25 horas
20 a alrededor de 100 horas; o desde alrededor de 30 horas a alrededor de 75 horas.

Típicamente, un rango de temperatura suficiente como para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino puede ser desde alrededor de -78°C a alrededor de 100°C; desde alrededor de -50°C a alrededor de 25°C; desde alrededor de -30°C a alrededor de 0°C; o desde alrededor de -25°C a alrededor de -15°C.

En ciertas modalidades, la Etapa de Cristalización puede llevarse a cabo a dos o más temperaturas diferentes. En una modalidad, la composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC y un solvente orgánico no-polar puede prepararse a una primera temperatura, *por ejemplo*, 20°C o más. Sin estar limitado por la teoría, el presente inventor cree que formar la composición a una temperatura de 20°C o más puede aumentar la
30 solubilidad de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC en el solvente orgánico no-polar. La temperatura de la mezcla puede ser disminuida a una segunda temperatura, *por ejemplo*, 0°C o menos. Sin estar limitado por la teoría, el presente inventor cree que mantener la mezcla a una temperatura de 0°C o menos puede disminuir la solubilidad de trans-(±)- Δ^9 -THC y promover la cristalización. Opcionalmente, la temperatura de la mezcla puede ser disminuida aún más *por ejemplo*, de -15°C a -20°C, para aumentar el proceso de cristalización de trans-(±)- Δ^9 -THC.
35

En una modalidad, trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC son disueltos en un solvente orgánico no-polar; la solución resultante es enfriada a alrededor de -15°C; y el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino resultante es separado de la fase líquida.

La Etapa de Cristalización puede llevarse a cabo en la presencia de un cristal
40 semilla. Típicamente, el cristal semilla, cuando es utilizado, puede ser añadido a la mezcla

36

enfriada (por ejemplo, 0°C o menos) que comprende trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC y el solvente orgánico no-polar. En una modalidad, el cristal semilla es trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino.

Se puede monitorear el progreso de la Etapa de Cristalización ya sea visualmente o utilizando técnicas analíticas convencionales, tales como, por ejemplo, 5 cromatografía de capa-delgada ("TLC"), cromatografía líquida de alto-rendimiento ("HPLC"), cromatografía a gas ("GC"), cromatografía gas-líquida ("GLC"), espectroscopia infrarroja ("IR"), espectroscopia Raman ("Raman") o espectroscopia de resonancia magnética nuclear ("NMR") tal como ^1H o ^{13}C NMR.

La Etapa de Cristalización puede llevarse a cabo a presión reducida, presión 10 atmosférica o presión elevada. En una modalidad específica, la Etapa de Cristalización se lleva a cabo bajo presión atmosférica.

Como se indica anteriormente, se pueden eliminar ciertas impurezas de composiciones trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC, y/o trans-($\pm$)- Δ^9 -THC antes de llevar a cabo la Etapa de Cristalización. Métodos no-limitantes para remover impurezas antes de llevar a 15 cabo la Etapa de Cristalización incluyen cromatografía por columna o extracción bajo condiciones básicas como se describe más abajo en este documento.

En una modalidad se puede contactar trans-(+)- Δ^9 -THC, trans-(-)- Δ^9 -THC, o trans-($\pm$)- Δ^9 -THC con una base antes de llevar a cabo la Etapa de Cristalización..

En otra modalidad, se puede purificar trans-(+)- Δ^9 -THC, trans-(-)- Δ^9 -THC, o 20 trans-($\pm$)- Δ^9 -THC utilizando el Método de Purificación " Δ^9 -THC," el cual comprende contactar el trans-(+)- Δ^9 -THC, trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-($\pm$)- Δ^9 -THC, respectivamente, con un primer solvente orgánico inmiscible al agua, un alcohol miscible al agua, agua y un hidróxido de metal alcali (la "Etapa de Contacto Cáustico") para formar una mezcla bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica y (ii) una fase alcohólica-cáustica que comprende el trans-(+)- Δ^9 -THC, 25 trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-($\pm$)- Δ^9 -THC. Sin estar limitado por la teoría, el presente inventor cree que la Etapa de Contacto Cáustico sirve para remover impurezas del trans-(+)- Δ^9 -THC-, trans-(-)- Δ^9 -THC- o trans-($\pm$)- Δ^9 -THC-que contienen una fase alcohólica-cáustica dentro de la primera fase orgánica, cuyas impurezas de otra forma impedirían o prevendrían que trans-($\pm$)- Δ^9 -THC se cristalizara.

30 La cantidad de hidróxido de metal alkali tal como NaOH, KOH, LiOH o CsOH, preferentemente NaOH o KOH a utilizarse en la Etapa de Contacto Cáustico oscila típicamente desde alrededor de 1 a alrededor de 1000 equivalentes molares, desde alrededor de 10 a alrededor de 100 equivalentes molares, o desde alrededor de 25 a alrededor de 55 equivalentes molares, por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC, trans-(-)- Δ^9 -THC o 35 trans-($\pm$)- Δ^9 -THC.

Ejemplos no-limitantes de alcoholes miscibles al agua que pueden utilizarse en la Etapa de Contacto Cáustico incluyen metanol, etanol, isopropanol, o cualquier combinación de los mismos. En una modalidad específica, el alcohol miscible al agua es metanol.

La cantidad de alcohol miscible al agua que puede utilizarse en la Etapa de 40 Contacto Cáustico es típicamente desde alrededor de 1 parte a alrededor de 100 partes en

40

peso, desde alrededor de 1 parte a alrededor de 25 partes en peso, o desde alrededor de 5 partes a alrededor de 10 partes en peso, basado en el peso de hidróxido de metales álcali.

Ejemplos no-limitantes de un primer solvente orgánico inmiscible al agua útil en la Etapa de Contacto Cáustico incluye los solventes orgánicos no-polares descritos anteriormente para la Etapa de Cristalización. En una modalidad específica, el primer solvente inmiscible al agua es n-heptano.

La cantidad del primer solvente orgánico inmiscible al agua utilizado en la Etapa de Contacto Cáustico puede ser típicamente desde alrededor de 1 parte a alrededor de 1000 partes en peso, desde alrededor de 5 partes a alrededor de 100 partes en peso, o desde alrededor de 5 partes a alrededor de 20 partes en peso, basado en el peso de Δ^9 -THC.

La Etapa de Contacto Cáustico puede llevarse a cabo por métodos conocidos en el arte tales como, pero no limitados a, revolver, agitar, cascada contracorriente, mezcla por ultrasonido, o bombeo. La Etapa de Contacto Cáustico se puede llevar a cabo por métodos útiles para extracción líquido-líquido (ver, por ejemplo, Lo et al., "Extraction," en 7 *Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol.* 349-381 (4th ed. 1993), el cual se encuentra incorporado en este documento por referencia.

Típicamente, la Etapa de Contacto Cáustico puede llevarse a cabo en un período de tiempo desde alrededor de 0,25 horas a alrededor de 50 horas, o desde alrededor de 0,25 horas a alrededor de 10 horas, o desde alrededor de 0,25 horas a alrededor de 2 horas.

Típicamente, la Etapa de Contacto Cáustico se lleva a cabo bajo una temperatura que oscila desde alrededor de 0°C a alrededor de 100 °C, o desde alrededor de 20°C a alrededor de 50°C, o desde alrededor de 20°C a alrededor de 30°C.

La Etapa de Contacto Cáustico puede llevarse a cabo a presión reducida, o presión atmosférica (esto es, alrededor de 1 atmósfera), o a presión elevada. En una modalidad específica, la Etapa de Contacto Cáustico se lleva a cabo bajo presión atmosférica.

El progreso de la Etapa de Contacto Cáustico puede ser monitoreado utilizando técnicas convencionales, tales como las descritas anteriormente para la Etapa de Cristalización.

El Método de Purificación Δ^9 -THC puede además comprender una segunda etapa en donde una fase alcohólica-cáustica es contactada con un ácido para proporcionar una fase alcohólica ácido-tratada. Sin estar limitado por la teoría, el presente inventor cree que Δ^9 -THC es inmiscible en la fase alcohólica acidificada. Ejemplos no-limitantes de ácidos útiles en esta segunda etapa incluyen ácido cítrico, ácido acético, y similares. En una modalidad específica, el ácido es ácido cítrico.

Típicamente, el ácido puede ser añadido en una cantidad suficiente como para lograr un pH desde alrededor de 5 a alrededor de 9, un pH desde alrededor de 6 a alrededor de 8, o un pH desde alrededor de 7 a alrededor de 8.

El Método de Purificación Δ^9 -THC puede además comprender contactar la fase alcohólica ácido-tratada con un segundo solvente orgánico inmiscible al agua para formar: (i) una segunda fase orgánica que comprende Δ^9 -THC; y (ii) una fase alcohólica ácido-tratada.

Ejemplos no-limitantes de segundos solventes orgánicos inmiscibles al agua útiles para contactar la fase alcohólica ácido-tratado para formar una segunda fase orgánica que comprende Δ^9 -THC incluye los solventes orgánicos no-polares descritos anteriormente para la Etapa de Cristalización. En una modalidad, el segundo solvente orgánico inmiscible al agua es n-heptano. Típicamente, la cantidad de segundo solvente orgánico inmiscible al agua utilizado puede ser desde alrededor de 1 parte a alrededor de 1000 partes en peso, o desde alrededor de 1 parte a alrededor de 50 partes en peso, o desde alrededor de 1 parte a alrededor de 10 partes en peso, basado en el peso de Δ^9 -THC. Métodos útiles para contactar la fase alcohólica ácido-tratada con un segundo solvente orgánico inmiscible al agua incluyen aquellos descritos anteriormente para la Etapa de Contacto Cáustico.

El Método de Purificación Δ^9 -THC puede además comprender separar la segunda fase orgánica de la fase alcohólica ácido-tratada. Métodos útiles para separar la segunda fase orgánica de la fase alcohólica ácido-tratada incluye aquellos descritos anteriormente para separar la primera fase orgánica de la fase alcohólica-cáustica. Una vez separada de la fase alcohólica ácido-tratada, la segunda fase orgánica puede ser secada, *por ejemplo*, por destilación azeotrópica y/o contactar la segunda fase orgánica con un agente de secado. (*por ejemplo*, Na_2SO_4 o MgSO_4).

El Método de Purificación Δ^9 -THC puede además comprender la etapa de concentrar la segunda fase orgánica para formar una segunda fase orgánica concentrada comprendiendo Δ^9 -THC, *por ejemplo*, por destilación. La destilación puede llevarse a cabo a presión elevada, presión atmosférica o a presión reducida. En una modalidad, la destilación es llevada a cabo bajo presión atmosférica. En otra modalidad, la destilación es llevada a cabo bajo presión reducida.

El Método de Purificación Δ^9 -THC puede además comprender contactar la segunda fase orgánica concentrada con un solvente orgánico no-polar para formar una primera composición orgánica comprendiendo Δ^9 -THC. La cantidad y tipo de solvente orgánico no-polar puede ser cualquiera de aquellos descritos anteriormente en la Etapa de Cristalización para solventes orgánicos no-polares.

En una modalidad, el Δ^9 -THC utilizado en el Método de Purificación Δ^9 -THC comprende trans-(-)- Δ^9 -THC. En otra modalidad, el Δ^9 -THC utilizado en el Método de Purificación Δ^9 -THC comprende trans-(+)- Δ^9 -THC. En otra modalidad, el trans- Δ^9 -THC utilizado en el Método de Purificación Δ^9 -THC comprende tanto trans-(-)- Δ^9 -THC como trans-(+)- Δ^9 -THC. En ciertas modalidades, el trans-(-)- Δ^9 -THC está presente en un rango desde alrededor de 0,75 a alrededor de 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC.

El Método de Purificación Δ^9 -THC puede además comprender añadir trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-(+)- Δ^9 -THC a la primer composición orgánica en una cantidad suficiente como para proporcionar una segunda composición orgánica comprendiendo trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC, en donde trans-(-)- Δ^9 -THC se encuentra presente preferentemente en una cantidad desde alrededor de 0,75 a alrededor de 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC, y permitir que trans-(-)- Δ^9 -THC y

4142

trans-(+)- Δ^9 -THC se cristalicen para proporcionar trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino como se describe anteriormente para la Etapa de Cristalización.

El Método de Purificación Δ^9 -THC puede además comprender permitir que trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC se cristalicen a partir de la primera composición orgánica para proporcionar trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino como se describe anteriormente para la Etapa de Cristalización, en donde (a) la primera composición orgánica comprende trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC, y (b) el trans-(-)- Δ^9 -THC se encuentra presente en una primera composición orgánica preferentemente en una cantidad desde alrededor de 0,75 a alrededor de 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC.

En una modalidad, un método para preparar trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino comprende permitir que trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC se cristalicen a partir de una primera composición comprendiendo trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC, y un solvente orgánico no-polar para proporcionar trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino, en donde el trans-(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC se obtuvieron al: (a) formar una composición bifásica comprendiendo (i) una primer fase orgánica comprendiendo un primer solvente orgánico inmiscible al agua, y (ii) una fase alcohólica-cáustica conteniendo trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC; y (b) separar el trans-(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC de la fase alcohólica-cáustica.

Métodos para formar la composición bifásica, como también las cantidades y tipo de solvente orgánico inmiscible al agua, alcohol miscible al agua, agua, e hidróxido de metales alcali pueden seleccionarse de aquellos descritos anteriormente para la Etapa de Contacto Cáustico. Similarmente, métodos para separar el trans-(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC de la fase alcohólica-cáustica, y métodos para formar la primera composición comprendiendo (i) el trans-(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC de del paso (b), y (ii) el solvente orgánico no-polar, pueden seleccionarse de aquellos descritos anteriormente para el Método de Purificación Δ^9 -THC.

Una vez obtenido, trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino formado en la Etapa de Cristalización puede ser separado de la fase líquida por métodos conocidos en el arte. Métodos para separar trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino de la fase líquida pueden incluir, *por ejemplo*, filtración, centrifugación, decantación o una combinación de los mismo. En una modalidad específica, trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino es separado de la fase líquida por filtración.

Trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino, formado en la Etapa de Cristalización puede ser opcionalmente lavado con un solvente de lavado orgánico, y separado de la fase líquida como se describe anteriormente. Cuando se lava trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino, la temperatura del solvente de lavado orgánico puede ser variada. Sin embargo, típicamente, el lavado, al efectuarse, se llevará a cabo en un solvente de lavado orgánico a una temperatura desde alrededor de -78°C a alrededor de 50°C, desde alrededor de -30°C a alrededor de 30°C, o desde alrededor de -20°C a alrededor de 25°C.

Ejemplos de solventes de lavado orgánico útiles incluye cualquiera de los solventes orgánicos no-polares antes descritos. En una modalidad específica, el solvente de lavado orgánico, al utilizarse, es n-heptano.

142⁰³

Opcionalmente, el trans-(±)-THC separado puede ser secado. El secado puede llevarse a cabo bajo presión atmosférica, opcionalmente con la ayuda de un gas de barrido tal como aire seco, nitrógeno, helio, argón o similares. Alternativamente, el trans-(±)-THC puede ser secado bajo presión reducida.

5 Al secarse el trans-(±)-THC separado, la temperatura de secado puede ser variada. Típicamente, el secado, al efectuarse, puede llevarse a cabo a una temperatura desde alrededor de -25° a alrededor de 65°C, o desde alrededor de 0° a alrededor de 60°C, o desde alrededor de 25° a alrededor de 50°C.

10 Típicamente, el trans-(±)-THC obtenido en la Etapa de Cristalización comprende al menos un 95% en peso, o al menos un 98% en peso, o al menos un 99%, o al menos un 99,5%, o al menos un 99,9% en peso de trans-(+)-THC y trans-(-)-THC, basado en la cantidad total de cannabinoides.

5.6 Etapa de Resultado

15 El trans-(±)-THC separado, el cual puede prepararse de acuerdo a los métodos descritos en la sección precedente, puede ser obtenido sobre una fase quiral estacionaria para proporcionar trans-(-)-THC purificado y trans-(+)-THC purificado, cuando es deseado.

20 Así, de acuerdo a la presente invención, trans-(±)-THC obtenido a partir de trans-(±)-THC cristalino y un solvente de elusión pueden ser contactados con una fase quiral estacionaria para lograr los enantiómeros trans-(-)- y (+)- (la "Etapa de Resultado"). Esto puede proporcionar una composición comprendiendo al menos un 98% en peso de trans-(-)-THC o al menos un 98% en peso de trans-(+)-THC basado en la cantidad total de cannabinoides. En una modalidad preferida adicional de la invención, las composiciones
25 comprenden al menos un 99%, preferentemente al menos un 99,5% y más preferentemente un 99,9% en peso de trans-(-)-THC o de trans-(+)-THC basado en la cantidad total de cannabinoides. Sin estar limitado por la teoría, el presente inventor cree que lograr trans-(±)-THC obtenido a partir de trans-(±)-THC cristalino puede proporcionar una composición trans-(-)-THC o trans-(+)-THC con niveles muy bajos de, o sin impurezas
30 cannabinoides encontradas en trans-(-)-THC o trans-(+)-THC obtenido por métodos anteriores.

La composición que comprende trans-(±)-THC utilizada en la Etapa de Resultado puede contener una cantidad de trans-(-)-THC menor a, igual a o mayor a la cantidad de trans-(+)-THC. Por ejemplo, la composición que comprende (±)-THC puede
35 obtenerse mezclando (±)-THC cristalino con una composición trans-(-)-THC y/o un trans-(+)-THC antes de llevar a cabo la Etapa de Resultado. Típicamente, la composición que comprende trans-(±)-THC puede contener una cantidad equimolar similar de trans-(-)-THC y trans-(+)-THC.

Se puede utilizar cualquier fase quiral estacionaria conocida o posteriormente desarrollada o metodología útil para separa trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC. Por ejemplo, un método para separar enantiómeros trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC en una fase quiral estacionaria se describe en S. L. Levin *et al.*, *J. Chromatogr. A* **654**:53-64 (1993)).

5 Típicamente, la fase quiral estacionaria puede contener un grupo quiral o derivado inmovilizado en un soporte tal como, *por ejemplo*, un polímero u óxido inorgánico. Un ejemplo no-limitante de un soporte de polímero útil es poliestireno en forma microgranular. Ejemplos no-limitantes de soportes de óxidos inorgánicos útiles incluyen sílice, silicato de magnesio, magnesio, alúmina y tamices moleculares. En una modalidad, el soporte de óxido inorgánico es sílice.

10 El derivado quiral inmovilizado comprende al menos un centro quiral. Ejemplos no-limitantes de derivados quirales útiles incluyen derivados de sacáridos tris(arilcarbamato) tales como, *por ejemplo*, amilosa, celulosa, quitosina, xilano, curdlan, dextrano e inulano. En una modalidad, el sacárido es amilosa. En una modalidad, el tris(arilcarbamato) es tris(3,5-dimetilfenilcarbamato); tris(4-clorofenilcarbamato); tris(4-metilcarbamato);
15 tris(4-metilbenzoato); o tris[(S)-feniletilcarbamato]. En otra modalidad, el tris(arilcarbamato) es tris(3,5-dimetilfenilcarbamato). En otra modalidad, la fase quiral estacionaria es amilosa tris(3,5-dimetilcarbonato) inmovilizado en sílice, disponible como Chiralpak[®] AD[™] de Daicel Chemical Industries, Tokio, Japón.

Otros ejemplos no-limitantes de fases quirales estacionarias útiles incluyen
20 tribenzoato de celulosa; poli[(S)-N-acrilolifenilalanina etilo éster]; 3,5-dinitrobenzoilfenilglicina; di-(3,5-dimetilbenzoil)-L dialiltartramida en forma de cruz; di-(4-*tert*-butilbenzoil)-L dialiltartramida en forma de cruz; y tetrahidro-aminofenantreno 3,5-dinitrobenzamida (ver E.R. Francotte, *J. Chromatogr. A* **906**:379-397 (2001)).

Típicamente, se puede añadir una solución concentrada de trans-($\pm$)- Δ^9 -THC y
25 un solvente de elusión a la columna superior (o frontal) de una columna que contiene una fase quiral estacionaria. El trans-($\pm$)- Δ^9 -THC puede entices ser eluido con un solvente de elusión (esto es, la fase móvil) para proporcionar un eluyente que contiene trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-(+)- Δ^9 -THC.

La Etapa de Resultado se puede llevar a cabo utilizando cromatografía por
30 etapa, cromatografía continua, o cromatografía de lecho en movimiento simulado (ver, *por ejemplo*, E.R. Francotte, *J. Chromatogr. A* **906**:379-397 (2001)). En una modalidad, la Etapa de Resultado se lleva a cabo utilizando cromatográfica continua.

La Etapa de Resultado se puede llevar a cabo a alrededor de 1 atmósfera de presión, o a presión reducida, o a presión elevada. En una modalidad, la Etapa de Resultado
35 se lleva a cabo a alrededor de 1 atmósfera de presión. En otra modalidad, la Etapa de Resultado se lleva a cabo a presión elevada. En una modalidad, la Etapa de Resultado se lleva a cabo utilizando cromatografía flash a alrededor de 1,1 a alrededor de 10 atmósferas; desde alrededor de 1,1 a alrededor de 5 atmósferas; o desde alrededor de 1,1 a alrededor de 1,3 atmósferas. En otra modalidad, la Etapa de Resultado se lleva a cabo utilizando cromatografía
40 flash a desde alrededor de 10 a alrededor de 175 atmósferas; desde alrededor de 100 a

4445

alrededor de 175 atmósferas; desde alrededor de 125 a alrededor de 175 atmósferas; o a alrededor de 150 atmósferas.

Ejemplos no-limitantes de solventes de elusión útiles en la Etapa de Resultado incluyen: (a) (C₁-C₄)alquiles de cadena-lineal o cadena-ramificada substituido con uno o más
5 -OH, -OR₁, -OC(O)R₁, -C(O)OR₁, -halo, o -CN; (b) (C₄-C₁₀)hidrocarburos alifáticos de cadena-lineal o cadena-ramificada; (c) (C₅-C₇)hidrocarburo cicloalifático opcionalmente substituido con uno o más -R_i; (d) (C₄-C₇)éteres cíclicos opcionalmente substituido con uno o más -R_i; (e) hidrocarburos aromáticos opcionalmente substituidos con uno o más -R_i, -halo, -CH₂(halo), -CH(halo)₂, -C(halo)₃, o -O(C₁-C₆)alquil; y (f) cualquier mezcla de los mismos; en donde R₁ es
10 un (C₁-C₄)alquil.

Ejemplos no-limitantes de (C₁-C₄)alquiles de cadena-lineal y cadena-ramificada substituido con uno o más -OH, -OR₁, -OC(O)R₁, -C(O)OR₁, -halo, o -CN incluye metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, tert-butanol, clorometano, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter dietilo, éter di-isopropilo, éter tert-butilo
15 metilo, acetonitrilo, formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, y mezclas de los mismos.

Ejemplos no-limitantes de (C₄-C₁₀)hidrocarburos alifáticos de cadena-lineal y cadena-ramificada incluyen butano, pentano, hexano, heptano, isooctano, nonano, decano, y mezclas de los mismos.

20 Ejemplos no-limitantes de (C₅-C₇)hidrocarburos cicloalifáticos opcionalmente substituidos con uno o más -R_i incluyen ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, cicloheptano, y mezclas de los mismos.

Ejemplos no-limitantes de (C₄-C₇)éteres cíclicos opcionalmente substituido con uno o más -R_i incluyen tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano, y
25 mezclas de los mismos.

Ejemplos no-limitantes de hidrocarburos aromáticos opcionalmente substituidos con uno o más -R_i, -halo, -CH₂(halo), -CH(halo)₂, -C(halo)₃, -O(C₁-C₆)alquil incluyen tolueno, xileno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el solvente de elusión puede comprender una mezcla de un
30 hidrocarburo alifático y un alcohol. En una modalidad, el solvente de elusión puede comprender una mezcla de n-heptano e iso-propanol. En una modalidad específica, el solvente orgánico comprende una mezcla 95:5 (v/v) de n-heptano:2-propanol.

Eluyentes que contienen trans-(-)-Δ⁹-THC y que estén substancialmente libres de otros cannabinoides pueden combinarse. En una modalidad, los eluyentes pueden
35 comprender al menos un 98% en peso, al menos un 99% en peso, al menos un 99,5% en peso, o al menos un 99,9% en peso de trans-(-)-Δ⁹-THC, basado en la cantidad total de trans-(-)-Δ⁹-THC y trans-(+)-Δ⁹-THC, en los eluyentes combinados.

Similarmente, eluyentes que contienen trans-(+)-Δ⁹-THC y que estén substancialmente libres de otros cannabinoides pueden combinarse. En una modalidad, los
40 eluyentes pueden comprender al menos un 98% en peso, al menos un 99% en peso, al menos

46 125

un 99,5% en peso, o al menos un 99,9% en peso de trans-(+)- Δ^9 -THC, basado en la cantidad total de trans-(+)- Δ^9 -THC y trans-(-)- Δ^9 -THC en los eluyentes combinados.

Opcionalmente, los eluyentes que comprenden un primer solvente y trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-(+)- Δ^9 -THC, pueden ser separados de los volátiles para proporcionar cada enantiómero como un aceite. Métodos para separar el trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-(+)- Δ^9 -THC de los componentes volátiles incluyen, *por ejemplo*, destilación bajo presión atmosférica o presión reducida. Por ejemplo, el trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-(+)- Δ^9 -THC puede, si se desea, ser destilado por destilación fraccional para proporcionar un destilado trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-(+)- Δ^9 -THC (*ver* Patente de los Estados Unidos de América No. 4.381.399 de Olsen *et al.*).

Como se indica anteriormente, trans-(+)- $\square^9$ -THC, conjuntamente con trans-(-)- $\square^9$ -THC, pueden ser útiles para preparar trans-($\pm$)- $\square^9$ -THC cristalino, en donde las composiciones trans-(-)- $\square^9$ -THC y/o trans-(+)- $\square^9$ -THC pueden prepararse por los métodos antes descritos.

5.7 Formulación de trans-($\pm$)- $\square^9$ -THC Cristalino

Como se indica anteriormente, el trans-(-)- $\square^9$ -tetrahidrocanabinol puro es un material viscoso espeso difícil de formular. Más aún, debido a que trans-(-)- $\square^9$ -tetrahidrocanabinol es sensible al oxígeno y luz, composiciones que comprenden trans-(-)- $\square^9$ -tetrahidrocanabinol descritos en el arte son inherentemente inestables; generalmente deben almacenarse a baja temperatura, protegidos de la luz y aire, y tienden a tener una vida útil relativamente corta. Estas propiedades de trans-(-)- $\square^9$ -tetrahidrocanabinol han esencialmente descartado la formulación de materiales de liberación-controlada prácticos que permitan liberación sostenida de trans-(-)- $\square^9$ -tetrahidrocanabinol. Por las mismas razones, no ha sido posible proporcionar formulaciones efectivas adecuadas para la administración por inhalación de trans-(-)- $\square^9$ -tetrahidrocanabinol.

Debido a la sensibilidad y/o inestabilidad de trans-(-)- Δ^9 THC en presencia de luz, calor, oxígeno o combinación de los mismos, es necesario tomar precauciones para prevenir o minimizar la pérdida de material. En algunos casos, el no seguir estas precauciones puede llevar a la descomposición del material y en consecuencia de la formulación resultante.

En contraste, las composiciones de acuerdo a la presente invención, comprendiendo trans-($\pm$)- Δ^9 THC cristalino, preferentemente al menos un 95%, más preferentemente un 98%, aún más preferentemente un 99%, aún más preferentemente un 99,5% y de mayor preferencia un 99,9% en peso de trans-($\pm$)- Δ^9 THC, no denotan sensibilidad alguna a la luz, calor y en consecuencia no requieren de un cuidado especial. Las composiciones de acuerdo a la presente invención que comprenden trans-($\pm$)- Δ^9 THC son estables bajo condiciones ambientales durante semanas, preferentemente meses y aún más preferentemente por un año y más preferentemente de 1-3 años sin una descomposición substancial de la composición. Asimismo, dentro de los periodos mencionados de tiempo de semanas, preferentemente meses

4x 26

y aún más preferentemente un 1 año y aún más preferentemente de 1-3 años no se observa una pérdida de título. Además, en contraste a las composiciones trans-(-)- Δ^9 THC, las composiciones de acuerdo a la presente invención no requieren de condiciones especial de almacenamiento.

5

Sin estar limitado a una teoría específica, se asume que las formas de dosis de acuerdo a la presente invención que comprenden trans-($\pm$)- Δ^9 THC en la pureza antes mencionada, exhiben una mayor vida útil.

10

En contraste, el trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención es un material sólido, cristalino, altamente purificado que será más estable que el enantiómero puro de trans-(-)- Δ^9 -THC. Por consiguiente, el trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención es susceptible a formulación de acuerdo a métodos descritos en el arte para utilizarse con ingredientes farmacéuticos activos sólidos, incluyendo aquellos descritos en el arte citados en la Sección 2 anterior. A continuación se describen ejemplos ilustrativos, no-limitantes de formulaciones que pueden prepararse utilizando el trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención.

15

En una modalidad, el trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención puede ser granulado y/o micronizado para proporcionar polvos de corriente-libre, micropartículas y nanopartículas útiles para la formulación de composiciones farmacéuticas que puedan administrarse a un paciente en necesidad de dicho tratamiento. Microparticulados que comprenden trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino son adecuados para ser incluidos en formas de dosis sólidas tales como tabletas, cápsulas, inhaladores de polvo seco y similares. De acuerdo a la utilización dada en este documento, el término "partícula" es utilizado ampliamente para referirse a gránulos, partículas y esferas con tamaños en el orden de micrones o en el orden de nanómetros. Por consiguiente, a menos que el contexto indique lo contrario, los términos "partícula," "micropartícula," y "nanopartícula" se usan de forma intercambiable. Las partículas que comprenden trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino pueden formarse en un rango de tamaño consistente con las propiedades previstas, *por ejemplo*, la razón de liberación del agente activo a partir de la forma de dosis farmacéutica siendo preparada. El trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención puede ser micronizado para producir partículas con un rango de tamaño de alrededor de 0,1 a alrededor de 10 micrones.

20

25

30

Por ejemplo, trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención puede ser micronizado en un molino adecuado, *por ejemplo*, un molino jet, para producir partículas en un rango de tamaño de alrededor de 10 micrones. En una propuesta, se puede micronizar trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino en forma separada de los otros portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables incluidos en la formulación. En otra propuesta, uno o más de los portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables incluidos en la formulación pueden ser combinados con trans-($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino previo a la micronización. Tales portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables son conocidos en el arte. Estos incluyen desecantes, diluyentes, deslizantes, ligantes, colorantes, preservantes, lubricantes, agentes

35

40

43
#1

desintegrantes, agentes de relleno, surfactantes, búferes y estabilizadores (*ver, por ejemplo*, Remington's, The Science and Practice of Pharmacy (2000); Lieberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Liebeman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms (Volumes 1-3, 1990)). La micronización de trans-(±)-⁹-THC cristalino en presencia de uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables puede ser ventajoso en cuanto a que las partículas así producidas comprenden una distribución y contenido más uniforme del agente farmacéutico activo dentro de aquellas partículas. Se cree que tales partículas pueden proporcionar un perfil de liberación más consistente y una biodisponibilidad mejorada para la forma de dosis final al cual son incorporadas. Por ejemplo, tal material particulado, *por ejemplo*, gránulos, micropartículas o nanopartículas que comprenden trans-(±)-⁹-THC cristalino de la presente invención puede ser comprimido para formar tabletas o distribuido en cápsulas para administración.

Donde sea apropiado, el polvo micronizado que comprende trans-(±)-⁹-THC cristalino puede ser adicionalmente procesado para mejorar las propiedades de flujo del material de acuerdo a la vía de administración, *por ejemplo*, al utilizar un inhalador para polvo seco. Propuestas específicas para la formación de micropartículas y nanopartículas que comprenden un ingrediente farmacéutico activo son conocidas en el arte e incluyen secado por pulverización, molienda, picado de energía fluida, microfluidización (*ver, por ejemplo*, Patente de los Estados Unidos de América No. 6.555.139 B2), liofilización, y extrusión por fusión (*ver, por ejemplo*, Patente de los Estados Unidos de América No. 6.706.281 B1).

La microfluidización se puede utilizar, por ejemplo, para producir partículas que comprenden trans-(±)-⁹-THC cristalino, cuyas partículas pueden exhibir razones de disolución controlada y propiedades de liberación de droga más consistentes. Composiciones que comprenden trans-(±)-⁹-THC cristalino pueden procesarse en un microfluidizador en donde fuerzas de corte reducen el tamaño de la partícula. Más aún, el producto puede ser reciclado dentro del microfluidizador para obtener partículas más pequeñas (*ver* Patente de los Estados Unidos de América No. 6.555.139 B2). En ciertas modalidades, tales partículas pueden tener un tamaño de distribución substancial que generalmente cae dentro del rango de tamaño desde alrededor de 1 micrón a alrededor de 30 micrones, desde alrededor de 1 micrón a alrededor de 20 micrones, desde alrededor de 1 micrón a alrededor de 10 micrones, o desde alrededor de 1 micrón a alrededor de 5 micrones.

Otros métodos para la producción de pequeñas partículas dentro de un rango de tamaño definido pueden basarse en el uso de fluidos supercríticos. Por ejemplo, trans-(±)-⁹-THC cristalino puede primero ser solubilizado en un CO₂ supercrítico y después pulverizado a través de una boquilla a un medio gaseoso de baja-presión. La expansión de la solución a medida que pasa a través de la boquilla causa una reducción en la densidad del CO₂, llevando a la recrystalización del sólido en la forma de partículas finas. En una propuesta diferente, se puede disolver trans-(±)-⁹-THC cristalino en un solvente (tal como etanol o hexano) para proporcionar una solución la cual es entonces introducida al fluido supercrítico utilizando la boquilla. Al disolverse el solvente en el fluido supercrítico, se espera que

49
H8

trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino sea precipitado hacia afuera en la forma de partículas muy pequeñas., *por ejemplo*, nano-partículas (*ver, por ejemplo*, Patente de los Estados Unidos de América No. 6.620.351 B2).

En una modalidad, el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención puede formularse para administración oral. En un aspecto de esta modalidad, la presente invención proporciona una formulación oral de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino, de liberación-inmediata. En otro aspecto de esta modalidad, la presente invención proporciona una formulación oral de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de liberación-controlada, apta para administración una vez al día o dos veces al día. En una modalidad, la formulación oral de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de liberación controlada, proporciona un efecto terapéutico de pronto comienzo y, luego de alcanzar una concentración máxima durante el intervalo de dosis, proporciona un perfil de plasma relativamente plano. Esto es, el nivel de plasma del ingrediente farmacéutico activo en base a canabinoide proporciona una razón C_{24}/C_{max} de alrededor de 0,55 a alrededor de 1,0, y proporciona un alivio efectivo al paciente. En ciertas modalidades, la forma de dosis proporciona una razón C_{24}/C_{max} desde alrededor de 0,55 a alrededor de 1,0; o desde alrededor de 0,55 a alrededor de 0,85; o desde alrededor de 0,55 a 0,75; o desde alrededor de 0,60 a alrededor de 0,70.

En ciertas modalidades, la forma de dosis oral de liberación-controlada de la presente invención puede comprender una matriz que incluye material de liberación-sostenida y trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino. En ciertas modalidades, la matriz puede ser comprimida a una tableta y puede, opcionalmente, ser sobrecubierta con un recubierto que, además del material de liberación sostenida de la matriz, puede controlar la liberación de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la formulación, de manera que los niveles de sangre de API se mantengan dentro del rango terapéutico durante un período prolongado de tiempo. Ese rango terapéutico es, preferentemente, bajo aquél requerido para inducir efectos psicotrópicos.

En ciertas modalidades, la forma de dosis oral de liberación-controlada de la presente invención puede ser una forma de dosis osmótica que comprende un centro con capa única o bicapa que comprende trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino; un polímero expandible; una membrana semi-permeable rodeando el centro; y un paso dispuesto en la membrana semi-permeable para la liberación sostenida de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino, de manera que niveles de sangre de API puedan mantenerse dentro de un rango terapéutico durante un período prolongado de tiempo al administrarse a un paciente. Las formas de dosis de liberación-controlada de la presente invención pueden ser "canabinoide-dosificada." Por ejemplo, es posible que la forma de dosis oral de liberación-controlada pueda dosificarse en dosis diarias substancialmente inferiores en comparación a productos de liberación-inmediata convencionales, sin diferencia alguna en eficacia terapéutica. En dosis diarias comparables, una mayor eficacia puede resultar del el uso de la forma de dosis oral de liberación-controlada de la presente invención en comparación a productos de liberación-inmediata convencionales.

Se pueden proporcionar formulaciones de liberación-controlada de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino adaptando cualquiera de una de las amplias variedades de formulaciones de liberación-controlada conocidas en el arte en razón de la presente

50
144

descripción. Por ejemplo, los materiales y métodos descritos en la Patente de los Estados Unidos de América No. 4.861.598, Patente de los Estados Unidos de América No. 4.970.075, Patente de los Estados Unidos de América No. 5.958.452, y Patente de los Estados Unidos de América No. 5.965.161 (cada una de las cuales se encuentra incorporada en este documento por referencia) pueden adaptarse para preparar formas de dosis útiles de acuerdo a la presente invención.

Formas de dosis de la presente invención pueden además incluir uno o más (o segundos) ingredientes farmacéuticos activos adicionales que pueden o no actuar sinérgicamente con el canabinoide API de la presente invención. De encontrarse presente, el API adicional puede incluirse en forma de liberación-controlada o en forma de liberación-inmediata. El API adicional puede ser un opioide agonista, un analgésico no-opioide, un agente anti-inflamatorio no-esteroidal, un agente antimigraña, un inhibidor Cox-II, un bloqueador β -adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un agente anticancerígeno, un agente para tratar trastornos adictivos, un agente para tratar la enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, un agente para tratar ansiedad, un agente para tratar epilepsia, un agente para tratar un ataque, un agente para tratar un infarto, un agente para tratar una condición de prurito, un agente para tratar psicosis, un agente para tratar ALS, un agente para tratar un trastorno cognitivo, un agente para tratar una migraña, un agente para tratar vómitos, un agente para tratar disquinesia, o un agente para tratar depresión, o una mezcla de los mismos.

En una modalidad no-limitante, el API adicional es un compuesto opioide. Ejemplos de opioides agonistas útiles incluyen, pero no están limitados a, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, quetomebidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidino, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidino, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

En ciertas modalidades, el opioide agonista es seleccionado a partir de codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

Ejemplos de analgésicos no-opioides útiles incluye agentes anti-inflamatorios no-esteroidales, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acetmetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico,

51
HJ

ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. Ejemplos de otros analgésicos no-opioides adecuados incluye las siguientes clases químicas de drogas antiinflamatorias no esteroideas analgésicas, antipiréticas, no limitantes: derivados de ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio colina, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados para aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos acéticos indol e inden, incluyendo indometacina, sulindaco, y etodolaco; ácidos acéticos heteroaril, incluyendo tolmetina, diclofenaco y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico, y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidinedionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona. Para una descripción más detallada de NSAIDs, ver Paul A. Insel, *Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout*, in Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff and Raymond W. Ruddon eds., 9th ed 1996) and Glen R. Hanson, *Analgesic, Antipyretic and Anti Inflammatory Drugs* in Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19th ed. 1995) los cuales se encuentran íntegramente incorporados en este documento por referencia. Inhibidores adecuados Cox-II e inhibidores 5-lipoxigenasa, como también combinación de los mismos, se describen en la Patente de los Estados Unidos de América No. 6.136.839, la cual se encuentra íntegramente incorporada en este documento por referencia. Ejemplos de inhibidores Cox II útiles incluye, pero no está limitado a, rofecoxib y celecoxib.

En otro aspecto no-limitante de esta modalidad, la co-administración de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la invención y API adicional aumentan la potencia antinociceptiva de ya sea el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la invención o del API adicional. Por consiguiente, se puede obtener una analgesia equivalente utilizando una dosis más baja de cualquiera o ambos componentes, al administrarse en combinación.

En una modalidad en particular, una forma de dosis o formulación de la presente invención comprende el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención y el API adicional. En un aspecto de esta modalidad, el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino y el API adicional se combinan en una formulación adaptada para, *por ejemplo*, administración parenteral, transdermal, o transmucosa, y la cual puede ser una formulación de liberación-controlada. En un aspecto adicional, la formulación está contenida dispuesta dentro de un parche adaptado para entrega transdermal del trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino y el API adicional. En aún otro aspecto adicional de esta modalidad, la formulación comprende una solución acuosa preparada con el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención y el API adicional. Formulaciones y métodos, incluyendo formulaciones de liberación-controlada y métodos, adecuados para la administración de una combinación de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención y el API adicional se describen en este documento.

En una cierta modalidad, el API canabinoide de la presente invención puede combinarse con un antagonista selectivo del receptor CB1 a fin de proporcionar efectos

52
52
52

farmacológicos y/o terapéuticos substancialmente CB2-específicos a un paciente al cual se le administra la combinación. Similarmente, en otras modalidades, el API canabinoide de la presente invención puede combinarse con un antagonista selectivo del receptor CB2 a fin de proporcionar efectos farmacológicos y/o terapéuticos substancialmente CB1-específico a un paciente al cual se le administra la combinación. Ejemplos ilustrativos, no-limitantes de antagonistas selectivos de receptores canabinoides incluye el receptor antagonista de CB1, SR 141716 A (ver, por ejemplo, Shire et al. (1996) J. Biol. Chem. 271(12): 6941-46), y el receptor antagonista de CB2, SR 144528 (ver, por ejemplo, Shire et al. (1998) J. Pharmacol. Exp. Ther. 284(2): 644-50).

Una forma de dosis de liberación-controlada que comprende trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino puede comprender un material de liberación-controlada incorporado en la matriz junto con trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino. Alternativamente o adicionalmente, el material de liberación controlada puede aplicarse como un recubrimiento sobre un centro de sustrato que comprende el API (en donde el término "sustrato" abarca microgránulos, pelets, partículas, tabletas, centro de tabletas, y similares). El material de liberación-controlada puede ser hidrofóbico o hidrofílico según lo apropiado.

Una forma de dosis oral de acuerdo a la presente invención puede ser proporcionada como, por ejemplo, gránulos, micropartículas, nanopartículas u otras formulaciones multiparticuladas conocidas en el arte. Una cantidad de multiparticulados efectiva para proporcionar la dosis deseada de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino a lo largo del tiempo puede disponerse dentro de una cápsula, o puede incorporarse en cualquier otra forma sólida oral adecuada tal como, por ejemplo, comprimida en una tableta. Una forma de dosis oral de acuerdo a la presente invención puede prepararse como un centro de tableta recubierta con un recubierto de liberación-controlada, o como una tableta que comprendiendo una matriz de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino y material de liberación-controlada, y opcionalmente otros ingredientes farmacéuticamente-deseables (por ejemplo, diluyentes, ligantes, colorantes, lubricantes, etc.). Una forma de dosis de liberación-controlada de la presente invención puede ser alternativamente preparada como una formulación microgranulada o como una formulación de dosis osmótica.

En ciertas modalidades de la presente invención, la formulación de liberación-controlada puede lograrse por el uso de un matriz (por ejemplo, una tableta matriz) que incluye un aspecto de liberación-controlada. La matriz puede ser un material de liberación-controlada hidrofílico o hidrofóbico. La matriz puede incluir un ligante. En tal modalidad, el ligantes puede contribuir al aspecto de liberación-controlada de la matriz. La matriz también puede comprender uno o más diluyentes, lubricantes, ayudantes de granulación, colorantes, saborizantes, deslizantes, o mezclas de los mismos, los cuales son convencionales en el arte farmacéutico.

Opcionalmente, la matriz, multiparticulados o tableta de liberación-controlada, puede ser recubierta, o la cápsula de gelatina que comprende las partículas que contienen API pueden ser adicionalmente recubiertas con un recubierto de liberación-controlada. Tales recubiertos incluyen una cantidad suficiente de un material de liberación-controlada hidrofóbico o hidrofílica para obtener un nivel de aumento de peso desde alrededor de un 2 a alrededor de

351

un 25 por ciento, aunque la sobrecubierta puede ser mayor dependiendo en la razón de liberación deseada.

Formulaciones de liberación-controlada de la presente invención preferentemente liberan lentamente el API al ingerirse y ser expuesto a fluidos gástricos y luego a fluidos intestinales. El perfil de liberación-controlada de una formulación de la presente invención puede alterarse utilizando metodologías estándar conocidas en el arte.

Como se señala anteriormente, formas de dosis de liberación-controlada de acuerdo a la presente invención pueden prepararse como formulaciones de dosis osmóticas. Tal forma de dosis osmótica puede incluir un centro bicapa que comprende trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino y una capa de entrega o empuje, en donde el centro bicapa está rodeado por un muro semipermeable y opcionalmente disponer de al menos una vía de paso en el mismo. En ciertas modalidades, el centro bicapa puede comprender una capa y una capa de empuje de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino. En ciertas modalidades, la capa de droga puede comprender al menos un polímero hidrogel. En ciertas modalidades de la presente invención, la capa de entrega o empuje puede comprender un osmopolímero, que conduce el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la forma de dosis osmótica. La capa de empuje también puede incluir uno o más compuestos osmóticamente efectivos referidos como osmoagentes o solutos osmóticamente efectivos. Tales compuestos absorben un fluido medioambiental, por ejemplo, del tracto gastrointestinal a la forma de dosis y contribuyen a la entrega cinética de la capa de desplazamiento.

Formas de dosis de la presente invención pueden ser opcionalmente recubiertas con un recubrimiento o más adecuado para la regulación de liberación o para la protección de la formulación. En una modalidad, un recubrimiento puede ser proporcionado para permitir la liberación ya sea pH-dependiente o pH-independiente. En modalidades de la presente invención en donde el recubrimiento comprende una dispersión acuosa de un material de liberación-controlada hidrofóbico, la inclusión de una cantidad efectiva de un plastificante en la dispersión acuosa del material hidrofóbico mejorará aún más las propiedades físicas del recubrimiento de liberación-controlada.

Ejemplos no-limitantes de materiales, ligantes, diluyentes, ayudantes de granulación, colorantes, deslizantes, materiales de recubrimiento de liberación-controlada, formulaciones de microgránulos recubiertos de liberación-controlada, dosis osmóticas de liberación-controlada, osmopolímeros, compuestos osmóticamente activos y plastificantes se proporcionan en la Patente de los Estados Unidos de América No. 6.733.783 B1 (la cual se encuentra íntegramente incorporada en este documento por referencia). Adicionalmente, ejemplos específicos de portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse para formular formas de dosis de la presente invención se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986), incorporado en este documento por referencia.

Si bien los compuestos farmacológicamente-activos son frecuentemente administrados vía oral, la administración oral de API cannabinoides de la presente invención podría estar contraindicada en algunas instancias tales como, *por ejemplo*, para pacientes que

54
AC

ya sufren de náusea y/o vómitos. Adicionalmente, se espera que el comienzo de la actividad farmacológica sea menos rápido con un compuesto administrado oralmente debido a un primer metabolismo en el hígado. Por consiguiente, en otra modalidad, el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención puede ser administrado por inhalación, utilizando *por ejemplo*,
5 preferentemente un dispositivo mecánico tal como inhalador de polvo, un inhalador de dosis-unitaria, un inhalador de dosis-medida, o nebulizador, o una bomba de pulverización. En un aspecto de esta modalidad, trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino puede ser disuelto en un solvente farmacéuticamente aceptable (*por ejemplo*, etanol) y administrado a un paciente utilizando un dispositivo de inhalación tal como el descrito en la Patente de los Estados Unidos de América
10 No. 5.497.944. En ciertas modalidades, el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino es mezclado con un solvente farmacéuticamente aceptable al momento que el API de la presente invención es administrado a un paciente.

En otro aspecto de esta modalidad, el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención puede formularse con un polvo para la administración por inhalación. Sistemas de
15 entrega por inhalación que pueden utilizarse para administración pulmonar del API canabinoide de la presente invención en forma de polvo, incluyen, pero no están limitados a aquellos descritos en la Patente de los Estados Unidos de América No. 6.814.072, la que describe un a inhalador de dosis-medida capaz de entregar una cantidad pre-determinada de una formulación farmacéutica en polvo que comprende trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino en razón de la presente
20 descripción; Patente de los Estados Unidos de América No. 6.642.275 B2, la cual describe un números de tales dispositivos adecuados para la administración de formulaciones farmacéuticas en polvo; y Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América No. 2004/0069798, la cual está dirigida hacia un dispositivo dispensador controlado en forma remota que comprende un mecanismo de seguro diseñado para la administración de
25 sustancias controladas.

En otra modalidad, gránulos, partículas, micropartículas o nanopartículas que comprenden el API de la presente invención pueden utilizarse para preparar una suspensión, emulsión, o gel para administración transmucosa. Tales formulaciones farmacéuticas pueden ser ventajosas debido a que el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino administrado por esta vía puede
30 evitar un primer metabolismo en el hígado. En un aspecto específico de esta modalidad, las partículas que contienen trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino pueden combinarse con un material apropiado, *por ejemplo*, un hidrogel, que pueda formar una emulsión capaz de adherirse a la superficie mucosa. En aspectos específicos no-limitantes de esta modalidad, la composición farmacéutica puede formarse como un gel sólido y formado *por ejemplo*, como una pastilla, una
35 tableta comprimida, una tableta, una cápsula, o incorporado a una pulverización de gel que, al entrar en contacto con la mucosa, puede formar una emulsión que se adherirá al tejido. (*ver, por ejemplo*, Patente de los Estados Unidos de América No. 6.642.275 B2 para formulaciones farmacéuticas adicionales que pueden ser adaptadas para la administración transmucosa de trans-(±)- Δ^9 -THC) cristalino. En otros aspectos no-limitantes de esta modalidad, tales como,
40 *por ejemplo*, aquellos en que la formulación farmacéutica final se prepara al tiempo en que deba administrarse al paciente, formulaciones farmacéuticas que contienen trans-(±)- Δ^9 -THC

55
83

cristalino útiles para la administración transmucosa del agente activo pueden además comprender un solvente (*por ejemplo*, un alcohol C₁ a C₄ tal como etanol), y un co-solvente que actúa como un aumentador de solubilidad (*por ejemplo*, glicol propileno o glicerol).

En aún otra modalidad, el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención puede formularse para proporcionar una composición útil para administración transdermal. Una "forma de dosis transdermal" de la presente invención abarca cualquier dispositivo que, al contactarse con la piel de un paciente pueda entregar una cantidad efectiva del API a través de la piel del paciente. En un aspecto específico, no-limitante, de esta modalidad, la forma de dosis transdermal puede ser un sistema de conducción de difusión transdermal (*Por ejemplo*, en la forma de un parche) que comprenda un sistema matriz adhesivo-con-droga. Otras formas de dosis transdermales pueden incluir, pero no están limitadas a, gels tópicos, lociones, ungüentos, sistemas y dispositivos transmucosas, y sistemas de entrega iontoforética (difusión-eléctrica) (*ver, por ejemplo*, Patente de los Estados Unidos No. 4.626.539 de Aungst *et al.*; Patente de los Estados Unidos de América No. 4.806.341 de Chien *et al.*; Patente de los Estados Unidos de América No. 5.069.909; y Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América No. 2004/0126323).

Composiciones comprendiendo trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino como el API que pueden formularse para uso en administración transdermal pueden además comprender un aumentador de penetración o más. Los aumentadores de penetración tienen el propósito de facilitar la transferencia del API a través de la piel y hacia el sistema circulatorio del paciente. Ejemplos no-limitantes de tales aumentadores de penetración se describen en la Patente de los Estados Unidos de América No. 4.783.450, Patente de los Estados Unidos de América No. 3.989.816, Patente de los Estados Unidos de América No. 4.316.893, Patente de los Estados Unidos de América No. 4.405.616, Patente de los Estados Unidos de América No. 4.557.934, y Patente de los Estados Unidos de América No. 4.568.343, cada uno de los cuales se encuentra incorporado en este documento por referencia. Otros aumentadores de penetración que pueden ser útiles en esta modalidad se describen en: Percutaneous Penetration Enhancers, eds. Smith *et al.* (CRC Press, 1995).

Sin haber probado, se asume que las formulaciones descritas en US 6.713.048, US 6.509.005, US 6.995.187, US 6.943.266, US 6.900.236, US 6.939.977, US 6.132.762, US 6.903.137, US 6.864.291, US 6.355.650, US 6.162.829, US 5.932.557, y US 5.338.753, que se incluyen en íntegramente en este documento, como también otros descritos en el arte, son formulaciones adecuadas par alas composiciones de acuerdo a la presente invención.

5.8 Administración Terapéutica/Profiláctica de Composiciones que Comprenden trans-(±)- Δ^9 -THC

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino son útiles para tratar o prevenir las mismas enfermedades, dolencias, trastornos o síntomas (*eso es*, las "Condiciones") para las cuales se sabe que trans-(-)- Δ^9 -THC es útil, o para cualquier Condición para el cual trans-(-)- Δ^9 -THC sea útil a

futuro en el tratamiento o prevención. Por ejemplo, una composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse para tratar o prevenir vómitos, pérdida de peso, pérdida de apetito, esclerosis múltiple, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, o parálisis tales como parálisis cerebral.

5 En una modalidad, una composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse para tratar o prevenir dolor.

En otra modalidad, una composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse para tratar o prevenir vómitos, *por ejemplo*, como resultado de quimioterapia contra el cáncer.

10 En otra modalidad, una composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse para tratar o prevenir la pérdida de apetito.

En otra modalidad, una composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse para tratar o prevenir la pérdida de peso, *por ejemplo*, como resultado de infección sintomática de VIH incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o
15 complejos relacionados a SIDA (ARC).

En otra modalidad, una composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse para tratar o prevenir una Condición seleccionada del grupo consistente de glaucoma, neuralgia, dolor somático, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de parto, inflamación, espasticidad muscular (tal como la asociada con una lesión a la médula espinal o
20 esclerosis múltiple), trastornos de movimiento (tal como las asociadas con distonía, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, o síndrome de Tourette), migraña, epilepsia, y enfermedad de Alzheimer.

En otra modalidad, una composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse para tratar o prevenir una Condición asociada con trauma neurológico o infarto.

25 En otra modalidad, una composición de la presente invención puede además demostrar actividad beneficiosa en uno o más subtipos de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Por consiguiente, una composición de la presente invención puede ser útil para tratar o prevenir una o más indicaciones NMDA-asociadas al administrarse en niveles terapéuticamente efectivos. Más específicamente, una composición de la presente invención
30 puede ser útil para tratar o prevenir una pérdida neuronal, una enfermedad neurodegenerativa, o puede ser útil como un anticonvulsivo o para inducir anestesia, o para tratar epilepsia o psicosis. Enfermedades neurodegenerativas que pueden tratarse con una composición de la presente invención puede incluir aquellas seleccionadas del grupo consistente en enfermedad de Alzheimer, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de Huntington, enfermedad de
35 Parkinson y síndrome de Down. Una composición de la presente invención también puede ser particularmente útil en el tratamiento y prevención de pérdida neuronal asociada con apoplejías múltiples que producen demencia. Una vez que se diagnostica a un paciente de haber sufrido una apoplejía, se puede administrar una composición de la presente invención para aminorar la isquemia inmediata y prevenir daño neurológico adicional que puede producirse efecto de
40 apoplejías recurrentes. Además, una composición de la presente invención puede ser

57
58
particularmente útil para tratar o prevenir una o más consecuencias neurológicas producto de una cirugía, tal como bypass coronario, o cirugía endarterectomía de carótida.

En una modalidad adicional, una composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse para tratar o prevenir aterosclerosis o una Condición asociada con aterosclerosis.

La presente invención proporciona métodos para tratar o prevenir cualquier de las Condiciones antes mencionadas, comprendiendo administrar a un paciente, en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de la presente invención. En ciertas modalidades, el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino presente en la composición farmacéutica comprende al menos un 95,0% en peso, al menos un 98,0% en peso, al menos un 99% en peso, al menos un 99,5%, o al menos un 99,9% en peso de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino basado en la cantidad total de cannabinoides en la composición. En ciertos aspectos de estas modalidades, la composición trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino comprende menos de un 0,05% de Δ^9 -THC ácido carboxílico.

La presente invención también proporciona un método para administrar trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocanabinol a un paciente que necesite del mismo, lo que comprende mezclar una cantidad efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocanabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable para proporcionar una composición, y administrar la composición a un paciente. En un aspecto de esta modalidad, la composición se encuentra en la forma de una solución, emulsión, gel o suspensión. En otro aspecto de esta modalidad, el portador farmacéuticamente aceptable es un solvente y la composición es una solución. En un aspecto adicional de esta modalidad, la etapa de mezcla se lleva a cabo por el paciente o por el médico tratante. En ciertas modalidades, el paso de administración se lleva a cabo inmediatamente después de mezclar el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocanabinol y un portador farmacéuticamente aceptable para proporcionar la composición.

El término "farmacéuticamente aceptable" en cuanto se refiere a un portador o excipiente, significa que el portador o excipiente ha sido aprobado por una agencia reguladora de un gobierno Federal o estatal o incluido en la farmacopea de los Estados Unidos de América u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en humanos.

El término "portador" (utilizado de forma intercambiable con "excipiente") se refiere a uno o más componentes seleccionados de diluyentes, vehículos, ligantes, rellenos, ayudantes de compresión, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, endulzantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, preservantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, formadores de película y recubiertos con los cuales el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino deba combinarse y administrarse a un sujeto. Tales portadores farmacéuticamente-aceptables pueden ser componentes sólidos o secos. Alternativamente, tales portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser líquidos, tales como agua o aceites, incluyendo aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tal como aceite de maní/cacahuete, aceite de soya, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares en donde el API canabinoide de la

presente invención pueda suspenderse. El portador farmacéutico puede ser, *por ejemplo*, seleccionado de salina, goma de acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, keratina, sílice coloidal, urea, y similares. Asimismo, se puede utilizar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Si se desea, las presentes composiciones también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o agentes emulsionantes, agentes búferes de pH, anti-oxidantes u otros estabilizadores, etc. Al administrarse a un paciente, la composición farmacéutica es preferentemente estéril.

La presente composición puede tomar la forma de una suspensión, tableta, píldora, pelete, supositorio o cápsula, (*por ejemplo*, una cápsula comprendiendo un polvo, micropartículas o nanopartículas) comprendiendo el API de la presente invención o cualquier otra forma adecuada para uso. Cualquiera de las presentes composiciones puede administrarse como una formulación de liberación-controlada. En otras modalidades específicas, no-limitantes de la presente invención en donde la composición en su forma final puede prepararse al momento de administrarse a un paciente y preferentemente tomar la forma de una solución, emulsión, aerosol, pulverización, o cápsula rellena de líquido.

La composición que contiene API de la presente invención puede administrarse sistémica o localmente por cualquier vía conveniente. Métodos de administración incluyen pero no están limitados a administración pulmonar, intradermal, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, oral, sublingual, intranasal, intratecal, epidural, intracerebral, intravaginal, transdermal, tópica (*por ejemplo*, a las orejas, nariz, ojos o piel), transmucosa, o rectal. Un modo de administración es la administración oral. Otro modo de administración es la administración pulmonar (*por ejemplo*, por inhalación). Otro modo de administración es la administración transmucosa, *por ejemplo*, por absorción a través de los revestimientos epiteliales o mucocutáneos (*por ejemplo*, mucosa oral, rectal y mucosa intestinal, etc.). Otro modo de administración es por infusión o inyección *bolus*. Se conocen varios sistemas de entrega, *por ejemplo*, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc., y cualquiera de estos puede utilizarse para administrar las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Otros modos de administración útiles pueden dejar a discreción del facultativo.

Al utilizarse para entrega oral, la composición canabinoide que contienen API de la presente invención puede presentarse en la forma de, *por ejemplo*, tabletas, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires. Composiciones administradas oralmente pueden contener uno o más agentes opcionales tales como, *por ejemplo*, agentes endulzantes (tales como fructosa, aspartame o sacarina); agentes saborizantes (tales como menta, aceite de gaulteria o cereza); agentes colorantes; y agentes preservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente apetecible. Más aún, las tabletas o píldoras pueden ser recubiertas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando así una acción sostenida durante un período de tiempo extendido. Membranas selectivamente-permeables rodeando un compuesto conducido osmóticamente activo también son útiles para composiciones farmacéuticas de administración oral. En estas últimas plataformas, fluidos del medioambiente rodeando la cápsula son

imbuidos por el compuesto conductor, el cual se hincha para desplazar el agente o composición de agente a través de una apertura. Estas plataformas de entrega pueden proporcionar un perfil de entrega esencialmente de orden cero como opuesto de los perfiles espigados de formulaciones de liberación inmediata. Un material tiempo-retardante tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol también puede utilizarse. Composiciones orales pueden incluir portadores estándares tales como, *por ejemplo*, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa o carbonato de magnesio. Tales portadores son preferentemente de un grado farmacéutico.

Cuando se adaptan para entrega parenteral, las composiciones que contienen API de la presente invención pueden formularse de acuerdo con procedimientos de rutina para administración a pacientes humanos. Preferentemente, una composición farmacéutica para administración parenteral se formula como una solución o suspensión en un búfer acuoso isotónico estéril, opcionalmente con un agente solubilizante. En un aspecto específico, no-limitante de la presente modalidad, la preparación de la forma final de la composición farmacéutica para administración parenteral se lleva a cabo al momento en que debe administrarse. Composiciones para administración parenteral pueden opcionalmente incluir un anestésico local tal como lignocaina para aliviar el dolor en el lugar de la inyección. Generalmente, los ingredientes se proporcionan ya sea en forma separada o mezclados en formas de dosis unitarias tal como, *por ejemplo*, un polvo seco liofilizado o como un concentrado libre de agua en un contenedor herméticamente-sellado, tal como una ampolla o sachete indicando la cantidad de ingrediente activo canabinoide de la presente invención. En donde la composición farmacéutica deba administrarse por infusión, ésta puede dispensarse con una botella de infusión conteniendo agua o salina estéril de grado farmacéutico, opcionalmente con un agente solubilizante. En donde la composición farmacéutica se administra por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o salina a fin de que los ingredientes puedan mezclarse antes de administrarse.

En una modalidad, la composición que contiene API de la presente invención es formada como una tableta.

En otra modalidad, la composición que contiene API de la presente invención está encapsulada. En una modalidad, la composición encapsulada que contiene API además comprende aceite de sésamo (*ver, por ejemplo*, Patente de los Estados Unidos de América No. 6.703.418 B2).

La cantidad de composición que contiene API efectiva en el tratamiento o prevención de una Condición puede determinarse por medio de técnicas clínicas estándares. Asimismo, se pueden emplear ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar cantidades de dosis óptimas. La dosis precisa a emplearse generalmente dependerá en la vía de administración y la seriedad de la Condición, y generalmente puede decidirse de acuerdo al juicio del facultativo y/o la circunstancia de cada paciente, particularmente en razón de pruebas clínicas publicadas. Cuando una formulación de liberación-inmediata de la composición que contiene API se administra oralmente, la cantidad de dosis efectiva oscila desde alrededor de 0,01 mg/kg en peso corporal a alrededor de 0,8 mg/kg en peso corporal alrededor de cada 4

60
A

horas, aunque típicamente se prefiere alrededor de 0,2 mg/kg en peso corporal o menos alrededor de cada 4 horas. Cuando la composición que contiene API deba administrarse *por ejemplo*, solo una vez cada 8 horas, cada 12 horas, o cada 24 horas, la cantidad de dosis efectiva puede ser desde alrededor de 0,01 mg/kg en peso corporal a alrededor de 0,8 mg/kg en peso corporal, preferentemente desde alrededor de 0,02 mg/kg en peso corporal a alrededor de 0,2 mg/kg en peso corporal, o más preferentemente desde alrededor de 0,02 mg/kg en peso corporal a alrededor de 0,150 mg/kg en peso corporal.

En otras modalidades la forma de dosis, la cual puede ser una forma de dosis oral, puede comprender una cantidad de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino desde alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg, o preferentemente desde alrededor de 1 mg a alrededor de 100 mg, o más preferentemente desde alrededor de 1 mg a alrededor de 80 mg, o aún más preferentemente desde alrededor de 5 mg a alrededor de 20 mg. En otras modalidades, la forma de dosis oral puede comprender alrededor de 2 mg, alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 100 mg, o alrededor de 200 mg del API de la presente invención.

En una modalidad, una cantidad de dosis efectiva se administra cada 24 horas hasta que la Condición se encuentra satisfactoriamente aminorada. En otras modalidades, una cantidad de dosis efectiva se administra cada 12 horas, o alrededor de cada 8 horas, o alrededor de cada 6 horas, o alrededor de cada 4 horas, hasta que la Condición se encuentra satisfactoriamente aminorada.

En ciertas modalidades, puede ser deseable introducir la composición farmacéutica directamente al sistema nervioso central por una vía adecuada, tal como administración intraventricular o intratecal. La administración intraventricular puede facilitarse, *por ejemplo*, por un catéter intraventricular adjuntado a una reserva, tal como una reserva Ommaya.

Se puede utilizar administración pulmonar, *por ejemplo*, utilizando un inhalador o nebulizador en donde la API de la presente invención se formula con un agente aerolizante, o con fluorocarbono o un surfactante pulmonar sintético.

En ciertas modalidades, una composición farmacéutica de la presente invención puede formularse como un supositorio, con ligantes tradicionales y portadores tales como triglicéridos.

En otra modalidad, la composición API de la presente invención puede entregarse en una vesicular, tal como liposoma (*ver Langer, Science* 249:1527-1533 (1990); *Treat et al.*, in *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; see generally *ibid.*).

En aún otra modalidad, la composición que contiene API puede entregarse por medio de un sistema de liberación-controlada. En una modalidad, se puede utilizar una bomba (*ver Langer, supra*; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507 (1980); Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). En otra modalidad, se pueden utilizar materiales poliméricos apropiados (*ver Medical Applications of Controlled*

Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61 (1983); see also Levy et al., *Science* 228:190 (1985); During et al., *Ann. Neurol.* 25:351 (1989); Howard et al., *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)). En otra modalidad, un sistema de liberación-controlada que comprende la composición que comprende API puede colocarse en proximidad al tejido objeto, requiriendo así sólo una fracción de la dosis sistémica. (ver, e.g., Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Otros sistemas de liberación-controlada, tales como los discutidos en la publicación de Langer (*Science* 249:1527-1533 (1990)), pueden utilizarse.

La presente invención también proporcionar paquetes o kits farmacéuticos que comprenden un contenedor o más rellenos con composición que comprende trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención. Opcionalmente, asociado con tal contenedor(es) puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental regulando la manufacturación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, cuyo aviso refleja la aprobación de la agencia para la manufacturación, uso o venta para administración humana del API de aquella formulación en particular.

Los siguientes ejemplos fueron formulados para asistir en el entendimiento de la invención y no limitan la invención aquí descrita y reivindicada. Tales variaciones de la invención, incluyendo la substitución de todos los equivalentes ahora conocidos y posteriormente desarrollados, los que estarán dentro del ámbito de aquellas personas versadas en el arte, y cambios en formulaciones o cambios menores en el diseño experimental, se encuentran dentro del ámbito de la presente invención.

6. Ejemplos

A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones pueden llevarse a cabo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

A menos que se indique lo contrario, la frase "agua fría," "hexano frío," o "heptano frío" significa agua, hexano o heptano, respectivamente, a una temperatura desde alrededor de 0° a alrededor de 5°C.

Reactivos y Solventes: A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos y solventes pueden adquirirse en Aldrich Chemical Company y pueden utilizarse in purificación adicional.

Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento: Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) puede efectuarse bajo las siguientes condiciones, y la pureza de los eluyentes de las muestras puede calcularse de los porcentajes de área resultantes.

Se puede llevar a cabo HPLC estándar utilizando una columna fase estacionaria 3 μ m C₁₈- (150 x 4,6 mm); una fase móvil de la siguiente composición: THF (71%), MeOH (24%) y agua (5%) durante 25 min, gradiente para THF (71%), MeOH (5%) y agua (24%) en 10

62
SP

min, y THF (71%), MeOH (24%) y agua (5%) durante 10 min; una razón de flujo de 1 mL/min; y un detector UV a 228 nm.

Se puede llevar a cabo HPLC quiral 1 utilizando una columna Chiralpak AD 250 x 4.6 mm 20 μ m; una fase móvil de heptano:isopropanol (95:5 (v:v)); una razón de flujo de 1 mL/min; y un detector UV a 228 nm. La concentración de la muestra puede ser de alrededor de 1 mg por 1 mL de heptano.

El método HPLC quiral 2 se puede llevar a cabo utilizando una columna Chiralpak AD-H 250 x 4.6 mm (Diacel) 5 μ m; una fase móvil de hexano:etanol (95:5 (v:v)) para CBD y hexano:isopropanol (90:10 (v:v)) para Δ^9 -THC; una razón de flujo de 1 mL/min; y un detector UV a 228 nm. La concentración de la muestra puede ser de alrededor de 1 mg por 1 mL de hexano.

Cromatografía a gas: La cromatografía a gas (GC) se puede llevar a cabo bajo las siguientes condiciones, y la pureza de los eluyentes puede calcularse a partir de los porcentajes de área resultantes.

GC estándar se puede llevar a cabo utilizando una columna capilar HP-5 (largo - 30 m, ID - 0,25 mm); una fase estacionaria de un f 5% difenilo/95% dimetil-polisiloxano (película de 0,25 μ m); una temperatura de inyección de 230°C; un detector/temperatura (FID) de 270°C; y un programa de temperatura de horno utilizando una constante a 100°C durante 3 min, aumentando a 240°C en 10°C por minuto, manteniendo a 240°C durante 10 min, aumentando a 270°C por min, y manteniendo a 270°C durante 10 min. La concentración de la muestra GC puede ser alrededor de 1 mg por 1 mL de EtOH.

GC quiral se puede llevar a cabo de manera similar a la descrita más arriba para GC estándar, excepto que se utiliza una columna Alpha-DEX-120, 30 m x 0,25 mm; la temperatura de inyección es 250°C; y la temperatura del horno es 90°C (isotermal).

Patrones de difracción por rayos-x en polvo: el análisis de difracción por rayos-x en polvo se llevó a cabo utilizando métodos conocidos utilizando un sistema de difracción por rayos-x en polvo PANALYTICAL (Philips) X'Pert Pro MPD (radiación CuK_{α} , goniómetro PW3050/60, detector proporcional PW3011/20). Se puede utilizar el esquema Bragg-Brentano para enfoque de rayo.

Espectroscopia por Resonancia Magnética Nuclear: El espectro de Resonancia Magnética Nuclear (NMR) se puede registrar en instrumentos tipo Bruker AM-200 (^1H a 200 MHz, ^{13}C a 50 MHz) o Bruker AM-400 (^1H a 400 MHz) utilizando CDCl_3 (a menos que se indique otra cosa) como un solvente. Cambios químicos pueden expresarse en δ (ppm) relativo a TMS interno.

Puntos de fusión: Las determinaciones del Punto de Fusión se pueden llevar a cabo en tubos de capilaridad abierta, utilizando un aparato de Punto de Fusión de capilaridad Buchi B-545 o con un accesorio de Punto de Fusión Mettler-Toledo FP-81 con un procesador FP-900. Los puntos de fusión no son corregidos.

6.1 Ejemplo 1: Preparación de (-)- Δ^8 -THC

63
H

(-)- Δ^8 -THC crudo (**2a**) puede prepararse de manera similar a la descrita más abajo para la preparación de ($\pm$)- Δ^8 -THC crudo, excepto que se utiliza (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol en lugar de ($\pm$)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol.

6.2 Ejemplo 2: Preparación de (+)- Δ^8 -THC

(+)- Δ^8 -THC crudo (**2b**) puede prepararse de manera similar a la descrita más abajo para la preparación de ($\pm$)- Δ^8 -THC crudo, excepto que se utiliza (-)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol en lugar de ($\pm$)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol.

6.3

6.4 Ejemplo 3: Preparación en dos-partes de trans-(-)- Δ^9 -THC

Síntesis de (-)-CBD (3a): Una solución de (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol en diclorometano es añadida por goteo durante 1 hora a una mezcla agitada de olivetol, cloruro de zinc, agua y diclorometano a 40°C. La mezcla es agitada durante 30 minutos adicionales a 40°C. La mezcla es enfriada a 25°C, vertida a agua hielo, y la mezcla bifásica resultante agitada durante 20 minutos a 0°C. La fase orgánica resultante puede ser recolectada y lavada dos veces con agua fría. La fase orgánica puede ser recolectada y concentrada bajo presión reducida para proporcionar un primer residuo. Análisis (GC) del primer residuo puede contener más de un 50% (-)-CBD, como también *abn*-CBD, olivetol y olivetol dialquilado.

El primer residuo puede ser disuelto en *n*-heptano, y la mezcla resultante puede ser mezclada con un volumen aproximadamente igual a un 10% de solución de hidróxido de sodio. La fase orgánica resultante puede ser recolectada, lavada con agua, y concentrada bajo presión reducida para proporcionar un segundo residuo café-aceitoso. Se espera que el análisis (GC) del segundo residuo contenga más de un 60% (-)-CBD, como también una cantidad considerablemente más baja de olivetol dialquilado.

El segundo residuo puede ser destilado fraccionalmente (171°-178°C; 0,1 mm Hg) para proporcionar un destilado, el cual se espera que contenga más de un 70% (-)-CBD.

El destilado puede entonces ser disuelto en heptano a 57°C y filtrado. El filtrado resultante es entonces enfriado de 0° a 5°C y sembrado con (-)-CBD cristalino en polvo (**3a**). La solución sembrada puede ser entonces agitada de 0° a 5°C durante 5 horas y después de -15° a -20°C durante 48 horas. La mezcla resultante puede ser filtrada, y los sólidos resultantes lavados con heptano frío. Entonces, los sólidos son secados bajo presión reducida a 40°C para proporcionar (-)-CBD (**3a**) con una pureza mayor a un 95%. La estructura del (-)-CBD (**3a**) así producida puede confirmarse por espectroscopia ^1H NMR.

Síntesis de trans-(-)- Δ^9 -THC (1a): Una solución de (-)-CBD cristalizado (**3a**) en diclorometano anhidro puede añadirse por goteo durante 1 hora a una solución agitada de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en diclorometano anhidro a -10°C bajo una atmósfera Ar. La mezcla puede ser entonces agitada durante 2 horas a -10°C y vertida en agua hielo. La mezcla bifásica resultante es entonces adicionalmente agitada durante 20 minutos a 0°C. La fase orgánica resultante puede ser recolectada, lavada secuencialmente con agua fría, 7% de bicarbonato de

64
82

sodio acuoso y agua. La fase orgánica puede ser entonces secada con Na_2SO_4 y filtrada. El filtrado resultante puede ser concentrado bajo presión reducida a 40°C y se espera que proporcione trans-(-)- Δ^9 -THC (**1a**) como un aceite amarillo teniendo una pureza de alrededor de un 80%.

6.4 Ejemplo 4: Preparación de trans-(-)- Δ^9 -THC

Una mezcla de, cloruro de zinc, y diclorometano anhidro es agitada a 40°C durante 1 hora bajo un atmósfera Ar. Una solución de (+)-p-menta-2,8-dien-1-ol y diclorometano es añadida por goteo durante 1 hora a la mezcla agitada que contiene olivetol, y la mezcla resultante es entonces agitada por 40 minutos adicionales a 40°C . La mezcla puede ser entonces enfriada a -10°C , y una solución de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ en diclorometano anhidro es añadida por goteo durante una hora. La mezcla resultante puede ser entonces agitada durante 1,5 horas a -10°C . Entonces se añade agua fría, y la fase orgánica resultante puede ser recolectada y lavada con agua fría, 7% de bicarbonato de sodio acuoso y agua. La fase orgánica puede ser entonces secada con Na_2SO_4 y filtrada. El filtrado resultante puede ser entonces concentrado bajo presión reducida para proporcionar un trans-(-)- Δ^9 -THC crudo (**1a**) como un aceite café.

El aceite crudo trans-(-)- Δ^9 -THC puede ser disuelto en heptano y la mezcla resultante puede ser entonces lavada minuciosamente con 10% NaOH y agua, secada sobre Na_2SO_4 , y después filtrada. El filtrado resultante puede ser entonces concentrado bajo presión reducida para proporcionar un primer residuo crudo que contiene trans-(-)- Δ^9 -THC (**1a**). También se espera que el residuo crudo contenga Δ^8 -THC (**2a**), y Δ^8 -iso-THC.

Este primer residuo crudo puede ser disuelto en heptano para proporcionar una solución que puede extractarse tres veces con 9% NaOH en 80% metanol. Los extractos metanólicos básicos combinados son entonces acidificados a pH 7 aproximadamente con 20% ácido cítrico y luego extractado tres veces con heptano. Las fracciones orgánicas combinadas pueden ser entonces lavadas, secadas sobre Na_2SO_4 , y luego filtradas. El filtrado resultante puede ser entonces concentrado bajo presión reducida para proporcionar un residuo crudo que contiene alrededor de un 40% en peso (HPLC) de trans-(-)- Δ^9 -THC.

6.5 Ejemplo 5: Preparación de trans-(+)- Δ^9 -THC

Síntesis de (+)-CBD crudo (3b): Una mezcla de olivetol, cloruro de zinc, agua y diclorometano es recirculada durante una hora. Una solución de (-)-p-menta-2,8-dien-1-ol en diclorometano es añadida por goteo durante 0,75 horas a la mezcla recirculante, y luego la mezcla de reacción resultante es mezclada durante 0,5 horas a recirculación. Luego, la mezcla puede ser enfriada a 25°C , añadirse agua hielo, y la mezcla bifásica resultante puede ser entonces agitada durante 20 minutos a 0°C . Luego, la fase orgánica resultante es recolectada,

lavada dos veces con agua y después con 5% NaHCO₃. Luego la fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄, filtrada y puede ser entonces concentrada bajo presión reducida para proporcionar un primer residuo (+)-CBD. El primer residuo (+)-CBD crudo puede entonces ser purificado por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente MTBE/hexano) para proporcionar un segundo residuo (+)-CBD crudo.

Síntesis de (+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato)(4b): Una solución de 3,5-cloruro de dinitrobenzoil en diclorometano es añadida por goteo a una mezcla agitada del segundo residuo (+)-CBD crudo, 4, N,N-dimetilaminopiridino, piridino, y diclorometano de 0° a 5°C. Luego, la mezcla se deja calentar a 25°C y es agitada durante 2 horas a 25°C. Luego, la mezcla puede vertirse a una mezcla de 37% HCl, hielo, y diclorometano. Luego, la fase orgánica resultante puede ser recolectada, lavada secuencialmente con salmuera, y 5% NaHCO₃, secada sobre Na₂SO₄, y luego filtrada. El filtrado resultante puede ser entonces concentrado bajo presión reducida para proporcionar (+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato) crudo (4b). Una solución del (+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato) crudo en una mezcla 10:1 (vol:vol) de isopropanol y etilacetato es agitada durante la noche a 25°C y luego filtrada. Luego, el precipitado puede ser lavado tres veces con una mezcla 10:1 (vol:vol) de isopropanol y etilacetato, y secado bajo presión reducida para proporcionar (+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato) cristalino (4b).

Síntesis de (+)-CBD (3b): Una mezcla del (+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato) cristalino (4b), butilamina, y tolueno, es agitada a temperatura ambiente durante 12 horas y luego concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante puede ser entonces purificado por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente hexano:MTBE (70:1 (v:v)) para proporcionar (+)-CBD como un aceite, el cual luego puede ser disuelto en hexano y almacenarse durante la noche a -15°C. Luego, la mezcla resultante puede ser filtrada, y los sólidos resultantes pueden ser secados bajo presión reducida para proporcionar (+)-CBD (3b) como cristales blancos, los que pueden tener una pureza de alrededor de 98% (por GC).

Síntesis de trans-(+)- Δ^9 -THC: Una solución de BF₃·Et₂O en diclorometano anhidro es añadida por goteo revolviendo durante 1 hora a una solución de (+)-CBD cristalino (3a) en diclorometano anhidro a -5°C. La mezcla resultante es agitada durante 1,5 horas a -5°C. Luego, la mezcla es añadida a una mezcla de hielo y 7% NaHCO₃. Entonces, la fase orgánica resultante puede ser recolectada y la fase acuosa puede ser extractada dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas son lavadas, secadas con Na₂SO₄, y luego filtradas. El filtrado resultante puede ser entonces concentrado bajo presión reducida a 40°C. El residuo resultante puede entonces ser purificado por cromatografía en columna en gel de sílice (fase estacionaria) utilizando MTBE:hexano (1:100 a 3:100 (v:v)) como eluyente para proporcionar trans-(+)- Δ^9 -THC crudo (1b), el cual se espera tenga una pureza de alrededor de un 90% y tener un aspecto de aceite amarillo.

6.6 Ejemplo 6: Preparación de trans-(+)- Δ^9 -THC

Una mezcla de olivetol, cloruro de zinc, y diclorometano anhidro es agitada a 40°C durante 1 hora. Una solución de (-)-p-menta-2,8-dien-1-ol en diclorometano anhidro es

añadida por goteo durante 1 hora a 40°C a la mezcla agitada que contiene olivetol, y luego la mezcla resultante es agitada durante 40 minutos adicionales a 40°C. La mezcla puede ser entonces enfriada a -10°C, y una solución de BF₃·Et₂O en diclorometano anhidro puede ser añadida por goteo durante 1 hora a -10°C. Luego, la mezcla es agitada durante 30 minutos a -10°C. Se añade agua fría, y la mezcla bifásica resultante es agitada durante 20 minutos adicionales a 0°C. Las mezclas orgánicas resultantes son recolectadas, lavadas secuencialmente con agua fría, 5% de bicarbonato de sodio acuosa y agua. Luego, la fase orgánica puede ser concentrada bajo presión reducida a 40°C, y el residuo resultante puede ser disuelto en n-heptano a 25°C. Luego, la solución resultante es lavada secuencialmente con 10% KOH acuoso, y agua, luego secada con MgSO₄, y filtrada. El filtrado resultante puede ser concentrado bajo presión reducida a 40°C. El residuo resultante puede entonces ser destilado fraccionalmente bajo presión reducida (0,1 mbar) para proporcionar trans-(+)- Δ^9 -THC (1b).

6.7 Ejemplo 7: Preparación de trans-(±)- Δ^9 -THC

Una solución de BF₃·Et₂O en diclorometano anhidro es añadida por goteo revolviendo durante 1 hora a una solución de (±)-CBD en diclorometano anhidro a -5°C. El (±)-CBD utilizado en esta etapa puede prepararse de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 3 anterior, excepto que se utiliza (±)-p-menta-2,8-dien-1-ol en lugar de (+)-p-menta-2,8-dien-1-ol. Luego, la mezcla resultante es agitada durante 1,5 horas a -5°C. La mezcla puede ser entonces añadida a 7% NaHCO₃. La fase orgánica resultante es entonces recolectada y la fase orgánica extractada con diclorometano. Luego, la fase orgánica es lavada con salmuera y puede ser secada con Na₂SO₄ y filtrada. El filtrado resultante puede ser concentrado bajo presión reducida. El residuo resultante puede entonces ser purificado por cromatográfica en columna en gel de sílice (fase estacionaria) y MTBE:hexano (1:100 a 2:100 (v:v)) como eluyente para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC crudo, el que se espera tenga la apariencia de un aceite amarillo. El trans-(±)- Δ^9 -THC aceitoso preparado de esta manera puede entonces ser disuelto en hexano, y la mezcla resultante es mantenida a -15 °C durante 24 horas. Luego, la mezcla resultante es filtrada, lavada con hexano frío y secada bajo presión reducida para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC, la que se espera tenga la apariencia de cristales de un color levemente rosado.

6.8 Ejemplo 8: Preparación de trans-(±)- Δ^9 -THC

Preparación de (-)-(1R,2R,S5)-2-feniltio-8-p-menteno-1-ol: Una mezcla de (-)-óxido de limoneno (por ejemplo, comprendiendo una mezcla de alrededor de 1:1 cis:trans diastereomérica; disponible en Aldrich Chemical, St. Louis, Missouri), tiofenol (por ejemplo, disponible en Fluka Chemical, Buchs, Suiza), carbonato de potasio, N,N-dimetilformamida, y tolueno es agitada a 117°C durante 19 horas bajo una atmósfera Ar. La mezcla puede ser entonces enfriada a 25°C y añadirse agua. La fase orgánica resultante puede ser entonces recolectada, y la capa de agua puede ser extractada con tolueno. Las fases orgánicas

b7
b7c

combinadas pueden ser entonces lavadas secuencialmente con agua y una solución de 15% de salmuera. La fase orgánica puede ser entonces secada sobre Na_2SO_4 y filtrada, y el filtrado resultante puede ser entonces concentrado bajo presión reducida a 65°C . El producto resultante, el cual se espera tenga una apariencia de un aceite café puede ser entonces fraccionalmente destilado bajo presión reducida para proporcionar (-)-*cis*-óxido de limoneno, el que puede tener una pureza de alrededor de un 90% o más.

Preparación de (1R,2R,4S)-1-Hidroxi-8-p-menteno-2-fenilsulfóxido:

(-)-(1R,2R,4S)-2-feniltio-8-p-menteno-1-ol es disuelto en alcohol metilo revolviendo a 25°C bajo una atmósfera Ar. La solución resultante puede ser entonces enfriada de -10° a -5°C . Una solución de OXONE® (peroximonosulfato de potasio, disponible en Aldrich Chemical) en agua es entonces añadida por goteo a la solución de alcohol metilo durante 2 horas de -10° a -5°C , y la mezcla resultante es entonces agitada durante 30 minutos adicionales de -10° a -5°C . La mezcla puede ser entonces calentada de 20° a 25°C , y luego puede añadirse agua, y las mezclas bifásicas resultantes pueden ser entonces extractadas con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas pueden ser entonces secadas sobre sulfato de sodio y filtradas, y el filtrado resultante puede ser entonces concentrado bajo presión reducida a 60°C para proporcionar un residuo. El residuo es entonces purificado por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente: n-heptano/etilo acetato 9:1 luego 8:2). Las fracciones que contienen principalmente (1R,2R,4S)-1-hidroxi-8-p-menteno-2-fenil sulfóxido son entonces combinadas y concentradas bajo vacío durante 10 horas de 40° a 50°C para proporcionar (1R,2R,4S)-1-hidroxi-8-p-menteno-2-fenil sulfóxido como una mezcla con dos diastereómeros. El producto de esta reacción se puede almacenar congelado.

Preparación de (-)-cis-p-Menta-2,8-dien-1-ol:

Una mezcla de (1R,2R,4S)-1-hidroxi-8-p-menteno-2-fenilsulfóxido y piperidino en dimetilsulfóxido es calentada a 163°C bajo una atmósfera fluida Ar, y la mezcla resultante es entonces agitada a 163°C por 3 horas. La mezcla puede ser entonces enfriada de 20° a 25°C , tratada con agua, y luego extractada con dietil éter. Las fases orgánicas pueden ser combinadas y lavadas secuencialmente con 1N HCl, una solución 7% de carbonato de sodio hidrogenado, y salmuera, y luego secadas sobre sulfato de sodio. Las fases orgánicas pueden ser entonces concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante puede ser entonces purificado por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: n-heptano seguido por n-heptano:etilo acetato (1:9 (v:v))). Fracciones que contienen principalmente (-)-*cis*-p-menta-2,8-dien-1-ol son combinadas y concentradas bajo presión reducida de 40° a 50°C durante 10 horas para proporcionar (-)-*cis*-p-menta-2,8-dien-1-ol.

Preparación de trans-(±)- Δ^9 -THC:

(+)-p-menta-2,8-dien-1-ol es preparado como se describe más arriba, excepto que se utiliza (+)-óxido de limoneno (por ejemplo, comprendiendo una mezcla de alrededor de 1:1 *cis*/*trans* diastereomérico) en lugar de (-)-óxido de limoneno. Una mezcla de olivetol, cloruro de zinc, y diclorometano anhidro es agitada a 40°C durante 1 hora. Una solución de (-)-p-menta-2,8-dien-1-ol, (+)-p-menta-2,8-dien-1-ol, y diclorometano anhidro es añadida por goteo durante 1 hora a 40° a la mezcla agitada que contiene olivetol, y la mezcla resultante es entonces agitada durante 40 minutos adicionales a

ff 68

40°C. La mezcla puede entonces ser enfriada a -10°C, y una solución de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en diclorometano anhidro es entonces añadida por goteo durante 1 hora a -10°C. La mezcla puede ser entonces agitada durante 30 minutos a -10°C, y luego se puede añadir agua fría. La mezcla bifásica resultante es entonces agitada durante 20 minutos adicional a 0°C. La fase orgánica resultante puede ser entonces recolectada, lavada con agua fría, 8% bicarbonato de sodio acuoso, y agua. La fase orgánica puede ser entonces concentrada bajo presión reducida a 40°C. El residuo resultante puede ser entonces disuelto en n-heptano a 25°C y lavado con 10% KOH acuoso durante 40 min a 25°C, y luego lavado con agua. La fase orgánica puede ser entonces concentrada bajo presión reducida a 50°C para proporcionar (±)- Δ^9 -THC crudo, el cual se espera tenga la apariencia de un aceite café.

Aceite (±)- Δ^9 -THC crudo, preparado de esta manera, puede ser disuelto en una cantidad mínima de heptano y luego ser purificado por cromatografía en un único paso utilizando un cromatógrafo preparativo Merck-Knauer PP K-1800 de un cilindro (por ejemplo, 50 mm x 210 mm de LUNA CM 10 μm ; capacidades de carga 600 mg; eluyente: n-heptano).

Fracciones que contienen trans-(±)- Δ^9 -THC son combinadas y concentradas bajo presión reducida a 40°C para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC (1), el cual puede tener una pureza de más de un 90%.

6.9 Ejemplo 9: Preparación de trans-(±)- Δ^9 -THC

Una mezcla de olivetol, cloruro de zinc, y diclorometano anhidro es agitada a 40°C durante 1 hora. Una solución de (±)-p-menta-2,8-dien-1-ol en diclorometano anhidro es añadida por goteo durante 1 hora a 40° a la mezcla agitada que contiene olivetol, y la mezcla resultante es agitada durante 0,50 horas adicionales a 40°C. La mezcla puede ser entonces enfriada a -10°C, y una solución de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en diclorometano anhidro es entonces añadida por goteo a la mezcla durante 1 hora a -10°C. La mezcla es entonces agitada durante 0,50 horas a -10°C, y se le puede añadir agua fría revolviendo para formar una mezcla bifásica. La fase orgánica es entonces recolectada y lavada con agua fría, 5% bicarbonato de sodio acuoso, y agua. La fase orgánica puede ser entonces secada sobre Na_2SO_4 y filtrada y el filtrado resultante puede ser entonces concentrado bajo presión reducida para proporcionar un primer residuo crudo de trans-(±)- Δ^9 -THC.

El primer residuo crudo de trans-(±)- Δ^9 -THC puede entonces ser disuelto en heptano, y la solución resultante puede entonces ser lavada con 10% NaOH, y agua. La solución orgánica puede ser entonces secada por destilación azeotrópica y concentrada bajo presión reducida para proporcionar un segundo residuo crudo de trans-(±)- Δ^9 -THC.

6.10 Ejemplo 10: Preparación de trans-(±)- Δ^9 -THC a partir de una Mezcla de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC Crudo

Trans-(-)- Δ^9 -THC puede prepararse como se describe en el Ejemplo 9 para la preparación de un residuo trans-(±)- Δ^9 -THC, excepto que se utiliza (+)-p-menta-2,8-dien-1-ol en

lugar de (±)-p-menta-2,8-dien-1-ol. Trans-(-)-THC crudo preparado de esta manera puede ser alrededor de un 40% en peso de trans-(-)-THC, de acuerdo a lo determinado por HPLC.

Trans-(+)-THC puede prepararse como se describe en el Ejemplo 9 para la preparación de un residuo trans-(±)-THC, excepto que se utiliza (-)-p-menta-2,8-dien-1-ol en lugar de (±)-p-menta-2,8-dien-1-ol. Trans-(+)-THC crudo preparado de esta manera puede ser alrededor de un 35% en peso de trans-(+)-THC, por HPLC.

El trans-(-)-THC crudo y trans-(+)-THC crudo pueden ser disueltos conjuntamente en heptano a 25°C. La solución resultante es entonces mezclada con una solución de 9% NaOH acuosa:metanol (20:80 (v:v)). Las fases metanólicas son entonces combinadas y tratadas con 10% ácido cítrico a 0°C a alrededor de 5°C hasta que el pH es de alrededor de 7. Luego se añade heptano, y la fase orgánica resultante es lavada con agua. La fase orgánica puede entonces ser secada sobre Na₂SO₄ y filtrada, y el filtrado resultante puede ser entonces concentrado bajo presión reducida para proporcionar trans-(±)-THC crudo. El trans-(±)-THC crudo preparado de esta manera puede tener una pureza (HPLC) de alrededor de un 45%, y se espera que sea un aceite café.

El trans-(±)-THC crudo puede ser disuelto en heptano, y la solución resultante es entonces enfriada a 0°C y sembrada con (±)-THC cristalino. La mezcla resultante puede ser adicionalmente enfriada a -15°C por 12 horas y filtrada. Los sólidos resultantes pueden entonces ser lavados con heptano frío y secados bajo presión reducida para proporcionar trans-(±)-THC. El trans-(±)-THC puede tener una pureza mayor a un 95% y se espera que tenga el aspecto de un sólido cristalino blanco. Más aún, se espera que el trans-(±)-THC cristalino preparado de esta forma retenga esta apariencia Blanca durante al menos tres días a 25°C. La estabilidad de trans-(±)-THC cristalino puede monitorearse, como una función de condiciones de almacenaje, utilizando métodos analíticos HPLC conocidos en el arte capaces de separar y detectar impurezas cannabinoides. De esta forma, se puede demostrar que el API trans-(±)-THC cristalino de la presente invención es más estable al aire, temperatura y luz en comparación con el enantiómero trans-(-)-THC puro.

6.11 Ejemplo 11: Preparación de (±)-THC a partir de (±)-THC

Preparación de (±)-THC: Una solución de ácido metanosulfónico en diclorometano es añadida a una solución de olivetol y (±)-p-menta-2,8-dien-1-ol en diclorometano. La mezcla resultante puede ser recirculada durante 4 horas con la remoción de agua utilizando un separador Dean-Stark. La mezcla es entonces enfriada a 25°C y tratada con NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica resultante puede ser entonces recolectada y concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante es disuelto en heptano y lavado con 10% NaOH, y las fases orgánicas resultantes pueden ser concentradas bajo presión reducida para proporcionar (±)-THC crudo, el cual puede tener una pureza mayor a un 65%.

Preparación de (±)-9-cloro-trans-hexahidrocanabinol: Una mezcla de (±)-THC crudo, cloruro de zinc, y diclorometano anhidro es agitada durante 0,5 horas a 25°C bajo una atmósfera Ar. La mezcla es entonces enfriada a 0°C, y cloruro de hidrógeno es burbujado a

70
67

través de la mezcla durante 1,5 horas. La mezcla puede ser entonces vertida a un baño de hielo, y la mezcla bifásica resultante agitada durante 1 hora de 0 a 5°C. La fase orgánica puede ser recolectada y lavada secuencialmente con agua fría, solución de 8% bicarbonato de sodio, y agua. La fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ anhidro, y filtrada. El filtrado
5 resultante es entonces concentrado bajo presión reducida a 30°C. El residuo resultante puede ser disuelto en n-heptano, enfriado a 0°C, y sembrado con (±)-9-cloro-trans-hexahidrocanabinol. La mezcla resultante es entonces agitada a 0°C durante 5 horas, enfriada a -15°C, y agitada a -15°C durante 60 horas. La mezcla puede ser entonces filtrada y los sólidos resultantes lavados con n-heptano frío. Los sólidos pueden ser entonces
10 secados bajo presión reducida a 50°C para proporcionar 9-cloro-trans-hexahidrocanabinol. La pureza del (±)-9-cloro-trans-hexahidrocanabinol preparado de esta manera puede exceder de un 99%, de acuerdo al análisis HPLC.

Preparación de (±)- Δ^9 -THC: Una mezcla de potasio-tert-amilato, el (±)-9-cloro-trans-hexahidrocanabinol preparado como se indica anteriormente, y tolueno
15 anhidro es agitada durante 75 minutos a 65°C. La mezcla es entonces enfriada a 25°C y vertida a agua hielo. La fase orgánica resultante puede ser entonces recolectada y lavada secuencialmente con agua fría, 7% bicarbonato de sodio, y agua. La fase orgánica puede entonces secarse sobre Na₂SO₄ anhidro y ser concentrada bajo presión reducida. El residuo
20 resultante puede entonces ser disuelto en n-heptano, enfriado a 0°C, y luego sembrado con (±)- Δ^9 -THC. La mezcla resultante puede luego ser agitada a 0°C durante 5 horas, enfriada a -15°C, y luego agitada a -15°C durante 60 horas. La mezcla puede ser entonces filtrada y los sólidos resultantes lavados con n-heptano frío. Los sólidos pueden entonces secarse bajo presión reducida a 50°C para proporcionar (±)- Δ^9 -THC, el que puede tener una pureza (HPLC) superior a un 95%.

6.12 Ejemplo 12: Purificación de (±)- Δ^9 -THC

Preparación de (±)- Δ^9 -THC m-nitrobenzenosulfonato: Una mezcla de (±)- Δ^9 -THC crudo (por ejemplo, el segundo residuo crudo preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 9, anterior) puede ser combinada con cloruro de 3-nitrobenzenosulfonil, trietilamina, y diclorometano, y luego agitada a 25°C durante 1 hora. La mezcla resultante puede ser
30 tratada con agua fría, luego de lo cual la fase orgánica resultante puede ser recolectada y lavada secuencialmente con 10% HCl, agua, 5% NaHCO₃ y agua. La fase orgánica es entonces secada sobre Na₂SO₄ y filtrada. El filtrado resultante puede ser entonces concentrado bajo presión reducida para proporcionar un primer residuo (±)- Δ^9 -THC m-nitrobenzenosulfonato crudo, el que puede tener una pureza de alrededor de un 40% en
35 peso (por HPLC).

Este primer residuo (±)- Δ^9 -THC m-nitrobenzenosulfonato crudo puede ser entonces disuelto en isopropanol a 50°C. La solución resultante es entonces enfriada a temperatura ambiente, sembrada con (±)- Δ^9 -THC m-nitrobenzenosulfonato cristalino en polvo, enfriada a 0°C, y luego agitada durante 12 horas a 0°C. La mezcla resultante es entonces

filtrada, y los sólidos resultantes pueden ser lavados con heptano frío, y secados bajo presión reducida para proporcionar un segundo residuo $(\pm)$ - Δ^9 -THC *m*-nitrobenzenosulfonato crudo como un sólido amarillo. El segundo residuo $(\pm)$ - Δ^9 -THC *m*-nitrobenzenosulfonato crudo puede, de acuerdo a HPLC, tener una pureza superior a un 75 %.

5 El segundo $(\pm)$ - Δ^9 -THC *m*-nitrobenzenosulfonato crudo puede ser disuelto en diclorometano. La solución resultante puede ser destilada mientras se añade isopropanol por goteo, en forma continua, a la mezcla. La destilación finaliza cuando la temperatura de los vapores en el cabezal de la columna alcanza 82,4 °C. Los contenidos del tiesto de destilación son entonces enfriados de 0°C a 5°C, y la suspensión resultante agitada durante 12 horas de
10 0°C a alrededor de 5°C. Las suspensiones pueden ser entonces filtradas, y los sólidos resultantes lavados con heptano frío y secados bajo presión reducida para proporcionar $(\pm)$ - Δ^9 -THC *m*-nitrobenzenosulfonato cristalino, el que puede tener una pureza HPLC-determinada de un 99,0%

Preparación de $(\pm)$ - Δ^9 -THC: Una mezcla de $(\pm)$ - Δ^9 -THC
15 *m*-nitrobenzenosulfonato cristalino preparada como se indica anteriormente, 50% NaOH, y metanol es agitada a 50°C durante alrededor de 1-2 horas y luego enfriada a temperatura ambiente. La mezcla enfriada puede ser entonces mezclada con agua fría seguido por la añadidura de 10% HCl hasta que el pH es de alrededor de 7. La mezcla resultante puede ser entonces extractada con heptano, y el extracto orgánico lavado secuencialmente con 7%
20 NaHCO₃ y agua. La fase orgánica es entonces secada sobre Na₂SO₄ y filtrada. El filtrado resultante puede ser entonces concentrado bajo presión reducida para proporcionar $(\pm)$ - Δ^9 -THC crudo. Análisis (HPLC) del producto crudo indica que se puede obtener una pureza superior a un 92% en peso de $(\pm)$ - Δ^9 -THC.

El $(\pm)$ - Δ^9 -THC crudo puede ser entonces disuelto en heptano a 40°C. La
25 solución resultante es entonces enfriada a 0°C, sembrada con $(\pm)$ - Δ^9 -THC cristalino en polvo, y agitada durante 12 horas a -15°C. La mezcla resultante puede ser entonces filtrada y los sólidos resultantes lavados con heptano frío. Luego, los sólidos son secados bajo presión reducida para proporcionar $(\pm)$ - Δ^9 -THC como cristales blanco-opacos. Este $(\pm)$ - Δ^9 -THC cristalino es estable a 25°C en presencia de aire e iluminación de laboratorio. Más aún, análisis
30 HPLC de este producto indica que se puede obtener una pureza de un 99,0%.

6.13 Ejemplo 13: Preparación de $(\pm)$ - Δ^9 -THC Cristalino a partir de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC

Una solución de trans-(-)- Δ^9 -THC (1a) y trans-(+)- Δ^9 -THC (1b) en heptano es enfriada a 0°C, sembrada con trans- $(\pm)$ - Δ^9 -THC, y agitada durante 5 horas a 0°C. La mezcla
35 resultante es enfriada a -15°C y agitada durante 48 horas adicionales a -15°C. Luego la mezcla es filtrada, y los sólidos resultantes lavados con n-heptano frío. Los sólidos recuperados son entonces secados bajo presión reducida a 35°C para proporcionar $(\pm)$ - Δ^9 -THC crudo, el que puede tener una pureza superior a un 93%.

Este $(\pm)$ - Δ^9 -THC crudo puede ser disuelto en heptano a 50°C, y la mezcla
40 enfriada a 0°C revolviéndola. La mezcla resultante puede ser entonces agitada a 0°C por 2

72
70

horas, enfriada a -15°C , y agitada durante 48 horas adicionales a -15°C . La mezcla puede ser entonces filtrada y los sólidos cristalinos resultantes lavados con n-heptano frío. Los sólidos obtenidos son entonces secados bajo presión reducida a 35°C para proporcionar $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$ cristalino el que puede tener una pureza superior a un 97 %.

5 **6.14 Ejemplo 14: Preparación de $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$ Cristalino**

Trans- $(-)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$, obtenido por ejemplo por cromatográfica enantioselectiva de $(+)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$ cristalino como se describe en el Ejemplo 16 de más abajo, y trans- $(-)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$ el cual puede obtenerse de acuerdo al método del Ejemplo 4 anterior, son disueltos en heptano. La solución resultante puede ser enfriada a 0°C y sembrada con $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$ cristalino. La
10 mezcla resultante es agitada durante 5 horas a 0°C , y luego por 72 horas a -15°C . La mezcla resultante es filtrada y los sólidos lavados con heptano frío. Luego los sólidos son secados bajo presión reducida a 35°C par proporcionar $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$ cristalino, el que puede tener una pureza superior a un 98%.

6.15 Ejemplo 15: Preparación de $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$ Cristalino

15 Trans- $(-)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$ crudo y trans- $(+)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$ crudo pueden prepararse por los procesos descritos en los Ejemplos 4 y 6, anteriores, respectivamente. Trans- $(-)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$ crudo y trans- $(+)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$ crudo en heptano pueden ser mezclados con una solución cáustica metanólica conteniendo 50% cáustica, agua, y metanol durante 20 minutos a 25°C . La fase (más baja) cáustica metanólica morada resultante puede ser recolectada, y la fase orgánica
20 mezclada nuevamente con una solución cáustica metanólica conteniendo 50% cáustica, agua, y metanol durante 20 minutos a 25°C . La fase cáustica metanólica resultante puede ser recolectada, y una solución 10% de ácido cítrico en agua puede ser añadida a las fases cáusticas metabólicas combinadas para bajar el pH a alrededor de 7. La mezcla amarilla resultante puede ser entonces extractada con heptano. La fase orgánica resultante puede ser
25 recolectada y lavada con agua, secada sobre Na_2SO_4 , y filtrada. El filtrado resultante puede ser secado por destilación azeotrópica y concentrado bajo presión reducida. El aceite rojo que es producido puede ser destilado en heptano, enfriado a 0°C , y sembrado con $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$ cristalino. La mezcla resultante puede ser enfriada a -15°C y agitada a -15°C durante 12 horas. La mezcla resultante puede ser filtrada por succión, y los sólidos lavados con heptano frío. Los
30 sólidos amarillos resultante se dejan secar bajo succión para proporcionar $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$ crudo.

El $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$ crudo puede ser disuelto en heptano a 50°C , y la solución resultante enfriada a -10°C durante 2-3 horas. La mezcla resultante puede ser filtrada por succión y los sólidos lavados 3 veces con heptano frío. Los sólidos entonces se dejan secar bajo succión para proporcionar $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$ como cristales blancos, los que pueden tener una
35 pureza superior a un 95%.

6.16 Ejemplo 16: Obtención de trans- $(-)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$ y

93
A

trans-(+)- Δ^9 -THC a partir de ($\pm$)- Δ^9 -THC

($\pm$)- Δ^9 -THC preparado de acuerdo a cualquiera de los procedimientos anteriores puede separarse por cromatografía flash en una columna Merck utilizando Chiralpak® AD™ 20 μ m quiral (Daicel, Tokio, Japón) como la fase estacionaria (capacidad de carga 500 mg por inyección, UV a 228 nm) y n-heptano:2-propanol (95:5 (v:v)) como la fase móvil. Fracciones
5 conteniendo solo el isómero trans-(-)- Δ^9 -THC pueden ser combinadas y los volátiles removidos utilizando un evaporador rotativo de 35° a 40°C para proporcionar trans-(-)- Δ^9 -THC (**1a**). De esta forma, se puede aislar hasta un 99,9% de trans-(-)- Δ^9 -THC puro.

6.17 : Ejemplo 17: Obtención de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC a partir de ($\pm$)- Δ^9 -THC

($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino, preparado de acuerdo a cualquiera de los procedimientos anteriores, puede ser disuelto en una mezcla heptano:2-propanol (95:5 (v:v)). La solución resultante es entonces inyectada a una columna de 2 pulgadas (5 cm) de acero inoxidable
15 "Cargar y Cerrar" (Varian) equipada con Chiralpak® AD sílice derivada de quiral (Chiral Technologies, Inc. Exton, PA). La elusión se puede llevar a cabo bajo condiciones isocráticas con una solución de heptano:isopropanol (95:5 (v:v)) a una temperatura de alrededor de 25°C y a una razón de flujo de 250 mL de eluyente /minuto. La detección de compuestos en el eluyente se puede llevar a cabo por absorción UV a 235 nm.

Trans-(+)- Δ^9 -THC se eluirá primero, y los eluyentes combinados trans-(+)- Δ^9 -THC pueden concentrarse bajo presión reducida para proporcionar trans-(+)- Δ^9 -THC (**1b**) como un aceite rojizo-amarillo.

Trans-(-)- Δ^9 -THC se eluirá después de trans-(+)- Δ^9 -THC, y los eluyentes combinados trans-(-)- Δ^9 -THC pueden concentrarse bajo presión reducida para proporcionar
25 trans-(-)- Δ^9 -THC (**1a**) como un aceite viscoso espeso rojizo-amarillo. El producto trans-(-)- Δ^9 -THC preparado de esta forma puede tener una pureza superior a un 99%.

6.18 Ejemplo 18: Obtención de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC a partir de ($\pm$)- Δ^9 -THC

($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino, *por ejemplo*, preparado de acuerdo a cualquiera de los procedimientos anteriores, puede ser disuelto en una mezcla 95:5 heptano:IPA (v:v) para proporcionar una solución de un 10% en peso. Una porción de la solución 10% es inyectada a una columna (Merck) de acero inoxidable de 220 x 50 mm equipada con Chiralpak® AD 20 mm sílice derivada de quiral (Daicel, Tokio, Japón). La elusión se puede llevar a cabo bajo
35 condiciones isocráticas con una solución solvente de heptano:2-propanol (95:5 (v:v)) a alrededor de 25°C y a una razón de flujo de 200 mL de eluyente/min. La detección de productos en el eluyente se puede llevar a cabo por absorción UV a 228 nm.

Las fracciones que contienen (+)- Δ^9 -THC pueden ser combinadas y concentradas bajo presión reducida para proporcionar (+)- Δ^9 -THC como un aceite rojizo-
40 amarillo con una pureza de alrededor de un 97,0%.

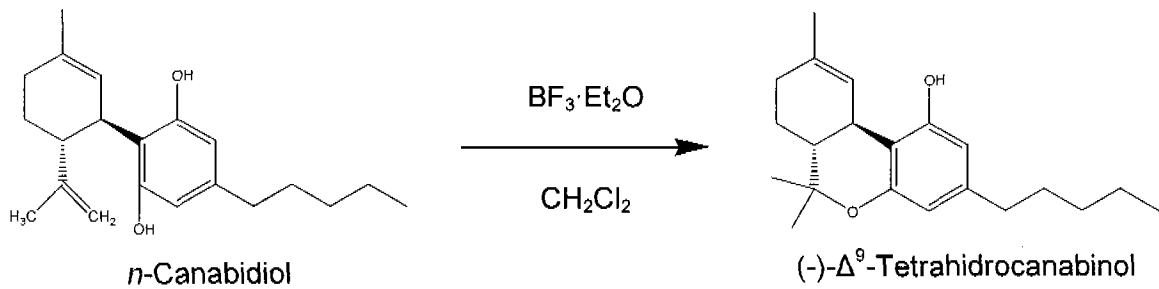
74
X

Las fracciones que contienen trans-(-)- Δ^9 -THC pueden ser combinadas y concentradas bajo presión reducida para proporcionar trans-(-)- Δ^9 -THC (**1a**) como un aceite viscoso espeso rojizo-amarillo con una pureza de un 99,9%. Este producto es almacenado en un congelador y protegido de la luz y oxígeno.

5

6.19 Ejemplo 19: Preparación y Caracterización de trans-(±)- Δ^9 -THC Cristalino

6.19.1 Preparación de (-)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol a partir de *n*-Canabidiol



Un reactor de 250-mL fue cargado con diclorometano (240 g) y dietileterato de trifloruro de boro (8.4 g) y llenado con argón. La solución resultante fue enfriada a -10 °C y la solución de *n*-canabidiol (15.0 g) en diclorometano (60 g) fue añadida por goteo a la mezcla durante una hora a -10 °C. La mezcla de reacción fue agitada durante dos horas adicionales a la misma temperatura (-10 °C). Una muestra tomada 1,5 horas después fue analizada (cromatografía a gas) y se encontró que contenía (-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol ((-)- Δ^9 -THC) (80,8%), *n*-canabidiol (CBD) (4,46%) y Δ^8 -iso-THC (12,3%).

La mezcla de reacción fue vertida en agua-hielo (100 g) y la mezcla agitada durante 20 minutos a 0 °C. La capa diclorometano fue lavada sucesivamente con agua fría (50 g), una solución de carbonato sódico hidrogenado diluido (50 g) y agua (50 g). La solución diclorometano fue secada sobre sulfato de sodio anhidro (15 g), y el solvente evaporado bajo presión reducida a 40 °C (*esto es*, temperatura del baño de agua) para proporcionar 14,9 g de un aceite amarillo (entrega 99%) conteniendo un 81,8% de (-)- Δ^9 -THC, de acuerdo a análisis HPLC.

6.19.2 Preparación de (+)- Δ^9 -THC

(+)- Δ^9 -THC fue preparada por separación cromatográfica de Δ^9 -THC racémico en un instrumento cromatográfico preparativo (Merck-Knauer PP K-1800) (Knauer; Berlín, Alemania). El Δ^9 -THC racémico fue separado por cromatografía flash a través de una columna Merck (210 x 50 mm) (Merck; Darmstadt, Alemania) equipada con Chiralpak® AD™ (Diacel; Tokio, Japón) 20 µm fase quiral estacionaria (capacidad de carga: 500 mg por inyección) con detección UV a 228 nm. La elusión se llevó a cabo con *n*-heptano/2-propanol 95:5 (v/v), razón de flujo 200 mL/min a 20-25 °C. Fracciones conteniendo (+)- Δ^9 -THC puro fueron combinadas y evaporadas a sequedad en un evaporador rotativo bajo presión reducida a una temperatura (agua de baño) de 35 a 40 °C. El secado se finalizó cuando el producto alcanzó un peso constante (la pérdida de peso es menor a un 0,2% en 5 a

23
73

6 horas bajo vacío menor a 1,0 mbar) para proporcionar el compuesto objetivo (+)- Δ^9 -THC. La muestra combinada, utilizada en el siguiente paso (preparación de ($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino) tenía una pureza (HPLC) de un 94,3%.

5 6.19.3 Preparación de ($\pm$)- Δ^9 -THC Cristalino

Un reactor de 100 mL fue cargado con una solución de crudo comprendiendo (-)- Δ^9 -THC (3,36 g; 81,8%) y (+)- Δ^9 -THC (2,76 g; 94,3%) en *n*-heptano (6,5 g). La solución fue sembrada con Δ^9 -THC racémico (0,01 g), a 0 °C y se revolvió en forma continua durante 5 horas a 0 °C. La mezcla fue enfriada a -15 °C y agitada durante 48 horas a la misma temperatura. Sólidos precipitados fueron recolectado por filtración, lavados en el filtro con *n*-heptano frío (6,0 g) y secados bajo presión reducida a 35 °C (temperatura baño de agua) a un peso constante para proporcionar 3,5 g de Δ^9 -THC racémico. Luego de dos re-
10 cristalizaciones a partir de *n*-heptano, se obtuvo 2,0 g de Δ^9 -THC racémico cristalino. Este material fue caracterizado por difracción a rayos-X en polvo, HPLC, determinación de punto de
15 fusión, calorimetría diferencia de escaneo (DSC), análisis gravimétrico termal (TGA), y espectroscopia infrarroja (FTIR), como se indica en las siguientes seis secciones.

6.19.4 Difracción por Rayos-X en Polvo (PXRD) de ($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino

El patrón de difracción de rayos-x en polvo de ($\pm$)- Δ^9 -THC cristalino fue
20 determinado de acuerdo a los métodos conocidos en el arte, utilizando PANALYTICAL (Phillips/PANalytical Inc.; Natick, MA), sistema de rayos-x en polvo X'Pert Pro MPD x-ray (radiación CuK α , goniómetro PW3050/60, detector (X'Celerator)PW3015/20 RTMS. El análisis se llevó a cabo con un goniómetro funcionando en modo continuo ajustado para una cuenta de 6,35 segundos a intervalos de 0,017 sobre un rango dos-teta de 5° a 35°. Los resultados son
25 ilustrados en la FIG 1 y resumidos en la Tabla 1.

TABLA 1

Ubicación [° 2Teta]	Alto (conteos)	FWHM [° 2Teta]	Espaciado-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	4,66985	5,89
19,4280	1481,36	0,2117	4,56526	7,60
20,3297	5867,26	0,2421	4,36478	30,09

76
41

Ubicación [° 2Teta]	Alto (conteos)	FWHM [° 2Teta]	Espaciado-d [Å]	Intensidad Relativa [%]
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

6.19.5 HPLC Análisis de (±)-Δ⁹-THC cristalino

El análisis de HPLC se llevó a cabo utilizando un Sistema LaChrom 2 (Merck-Hitachi; Merck KGaA, Darmstadt, Germany/Hitachi Instruments, Inc., Separation Systems Group, San Jose, CA) e indicó una pureza de un 98,8% (FIG 2). La columna utilizada fue una columna Hypersil BDS C18 3 micron; 150 x 4,6 mm. Fase Móvil (A: metanol, B: agua, C: THF); 71%A/24%B/5%C por 25 minutos, gradiente a 71%A/5%B/24%C en 10 minutos, 71%A/5%B/24%C por 10 minutos; razón de flujo: 1 mL/min; Detección: detector UV con una longitud de onda fija (228 nm); Temperatura: 25 °C.

Los resultados se presentan en la FIG 2.

6.19.6 Punto de fusión de (±)-Δ⁹-THC cristalino

El punto de fusión de (±)-Δ⁹-THC cristalino se midió utilizando un instrumento de punto de fusión Büchi, B-545 (Zurich, Suiza). Se determinó que el punto de fusión era 63,3-64,0 °C.

6.19.7 Calorimetría de Escaneo Diferencial de (±)-Δ⁹-THC Cristalino

La calorimetría de escaneo diferencial de (±)-Δ⁹-THC cristalino se llevó a cabo utilizando un instrumento Mettler Toledo DSC822e (Mettler Toledo; Columbus, Ohio). Aproximadamente 7 mg de (±)-Δ⁹-THC cristalino fue pesado con gran precisión dentro de un receptáculo de aluminio de 40 microlitros y sellado por estampado con una cubierta perforada. La muestra fue calentada a 10 °C/minute sobre un rango de 25 °C a 320 °C con una purga de nitrógeno gaseoso.

Los resultados son ilustrados en la FIG 3.

6.19.8 Análisis Gravimétrico Termal de (±)-Δ⁹-THC Cristalino

El análisis gravimétrico termal se llevó a cabo utilizando un instrumento Mettler Toledo TGA/SDTA851a. Aproximadamente 15 mg de (±)-Δ⁹-THC cristalino fue pesado con

gran precisión dentro de un receptáculo cerámico. La muestra fue calentada a 10 °C/minuto sobre un rango de 25 °C a 320 °C con una purga de nitrógeno gaseoso.

Los resultados son ilustrados en la FIG 4.

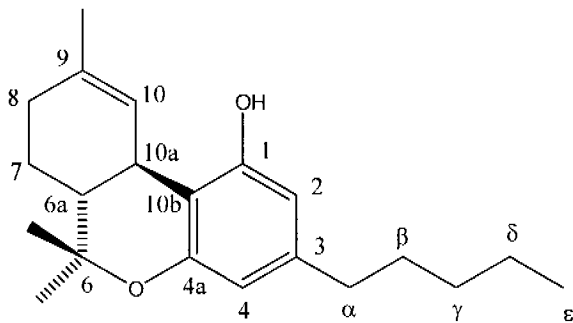
5 6.19.9 Espectroscopía Infra-Roja de (±)-Δ⁹-THC Cristalino

El espectro infra-rojo se logró utilizando un Espectrómetro Nicloet Impact 410 FT-IR (Nicolet Instrument Corporation, Madison, WI) equipado con un Accesorio Reflectante Difuso EasiDiff de Pike Technologies (Madison, WI), utilizando una dispersión de un 5% de una muestra de (±)-Δ⁹-THC cristalino de la invención en bromuro de potasio. El espectro fue
10 registrado a una resolución 4 cm⁻¹ utilizando 64 fondos y 64 escáner de muestreo sobre el rango de números de onda 400 cm⁻¹ a 4.000 cm⁻¹. Los máximos fueron registrados a 3325, 2926, 2863, 1622, 1578, 1509, 1420, 1332, 1270, 1233, 1186, 1128, 1113, 1091, 1051, 1034, 1009, 992, 972, 921, 909, 876, 846, 807, 772, 727, 694, y 654 cm⁻¹.

Los espectros obtenidos se describen en las FIG 5A y FIG 5B.

15 6.19.10 Espectroscopía ¹H y ¹³C NMR de (±)-Δ⁹-THC Cristalino

Trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino preparado de acuerdo a los métodos aquí descritos también han sido caracterizados tanto por ¹H NMR (FIG 6A-6D) como por ¹³C NMR (FIG 7A-7D). Los datos en las Tablas 2 y 3 inferiores son proporcionados para ser comparados con
20 los datos de las FIG 6A-6D y FIG 7A-7D, respectivamente.



Estructura Química de (-)-Δ⁹-THC

La Tabla 2 proporciona un resumen de una comparación de Cambios Químicos ¹H NMR de un Estándar de Referencia (-)-Δ⁹-THC con valores de la literatura (Taylor *et al.*
25 (1966) *J. Am. Chem Soc.* 88: 367)

Tabla 2

Protón	Cambio Químico		Multiplicidad	Número de Protones	J (Hz)	
	Expt.	Literatura			Expt.	Literatura
Aromático	6,13	6,12	d	1	1,2	-
	6,26	6,32	d	1	1,5	-
Olefinico	6,29	6,42	d	1	-	-

23
X

10aH	3,20	3,14	br d	1	-	-
CH ₃ Olefinico	1,69	1,65	s	3	-	-
gem di-CH ₃	1,09	1,08	s	3	-	-
	1,42	1,38	s	3	-	-
ω-CH ₃	0,88	0,88	t	3	-	-

La Tabla 3 proporciona un resumen de una comparación de Cambios Químicos ¹³C NMR de un Estándar de Referencia (-)-Δ⁹-THC con valores de la literatura (Archer *et al.* (1977) *J. Org. Chem.* 42: 490)

5

Tabla 3

Carbono	Cambio Químico (ppm)		Carbono	Cambio Químico (ppm)	
	Expt.	Literatura		Expt.	Literatura
C(1)	154,5	154,4	C(10)	123,5	123,7
C(2)	107,4	107,5	C(10a)	33,7	33,6
C(3)	142,6	142,5	6α-CH ₃	19,4	19,2
C(4)	110,0	109,8	6β-CH ₃	27,7	27,5
C(4a)	153,9	154,1	9-CH ₃	23,5	23,3
C(10b)	109,0	108,9	α-C	35,6	35,4
C(6)	77,2	77,1	β-C	30,8	30,5
C(6a)	45,9	45,7	γ-C	31,6	31,4
C(7)	25,2	25,0	δ-C	22,7	22,5
C(8)	31,3	31,1	ε-C	14,2	15,0
C(9)	134,2	133,8			

Los espectros ¹H NMR obtenidos al analizar trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino preparado de acuerdo a los métodos aquí descritos son presentados en las FIG 6A-6D.

Los espectros ¹³C NMR obtenidos al analizar trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino
10 preparado de acuerdo a los métodos aquí descritos son presentados en las FIG 7A-7D.

El alcance de la presente invención no debe limitarse por las modalidades específicas descritas en los Ejemplos los cual tienen por objeto ser meramente ilustraciones de algunos aspectos de la invención y cualesquiera modalidades que sean funcionalmente equivalentes se encuentran dentro del ámbito de esta invención. En efecto, varias
15 modificaciones además de las aquí descritas serán aparentes para aquellas personas versadas en el arte y tienen la intención de encontrarse dentro del ámbito de las Reivindicaciones adjuntas.

Se ha citado un número de referencias, la descripción total de todas ellas se
20 encuentran íntegramente incorporadas en este documento por referencia.

79
A

80
98

Reivindicaciones

- 5 1. Composición **CARACTERIZADA** porque comprende
trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable.
2. Composición que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol,
CARACTERIZADA porque dicha composición se encuentra formulada con
trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. Forma de dosis **CARACTERIZADA** porque comprende una cantidad
terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador
farmacéuticamente aceptable.
4. Forma de dosis que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de
trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, **CARACTERIZADA** porque dicha forma de dosis se formula
15 con trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino.
5. Composición o forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones
1-4, **CARACTERIZADA** porque el trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende al
menos un 95%, preferentemente al menos un 98%, más preferentemente al menos un 99%,
aún más preferentemente al menos un 99,5% y de mayor preferencia al menos un 99,9% en
20 peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha composición.
6. Composición o forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones
1-4, **CARACTERIZADA** porque el trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino consiste
esencialmente de trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol.
7. Composición o forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones
25 1-4, **CARACTERIZADA** porque la razón molar de trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol a
trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 0.8:1.2 a
alrededor de 1.2:0.8, preferentemente dentro de un rango desde alrededor de 0.9:1.1 a
alrededor de 1.1:0.9, más preferentemente desde alrededor de 0.95:1.05 a alrededor de
1.05:0.95 y de mayor preferencia alrededor de 1:1.
- 30 8. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 3 ó 4, **CARACTERIZADA** porque
dicha cantidad de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino se encuentra dentro de un rango
desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 100 mg, preferentemente dentro de un rango desde
alrededor de 0,5 mg a alrededor de 75 mg, más preferentemente desde alrededor de 2 mg a
alrededor de 50 mg, y de mayor preferencia desde alrededor de 5 mg a alrededor de 25 mg.

81
74

9. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 3 ó 4, **CARACTERIZADA** porque dicha cantidad de trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino es de alrededor de 80 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 10 mg o alrededor de 5 mg.

10. Composición o forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, **5 CARACTERIZADA** porque el trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol se prepara por medio de un proceso que comprende:

I) permitir cristalizar trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol y trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol a partir de una primera composición que comprende trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol, trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol, y un solvente orgánico no-polar para proporcionar
10 trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtiene al:

(a) formar una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene el trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol y el trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol;

(b) separar el trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol y el trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol de la
15 fase alcohólica-cáustica; y

(c) contactar el trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol y el trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol del paso (b), con un solvente orgánico no-polar para formar la primera composición; o

II) permitir cristalizar trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol y trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol a partir de una primera composición que comprende trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol, trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol, y un solvente orgánico no-polar para proporcionar
20 trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtiene al:

(a) formar una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol;

(b) separar el trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol de la fase alcohólica-cáustica; y

(c) contactar el trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol del paso (b) con trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol y un solvente orgánico no-polar para formar la primera
25 composición; o

III) permitir cristalizar trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol y trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol a partir de una primera composición que comprende trans-(-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol, trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol, y un solvente orgánico no-polar para proporcionar
30 trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtiene al:

(a) formar una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol;

(b) separar el trans-(+)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol de la fase alcohólica-cáustica; y

82
280

(c) contactar el trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol del paso (b) con trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y un solvente orgánico no-polar para formar la primera composición; o

IV) permitir cristalizar trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol para formar una primera composición orgánica que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, y un solvente orgánico no-polar para proporcionar trans-($\pm$)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, en donde la primera composición orgánica se obtiene al:

(a) formar una primera composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene el trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol;

(b) separar la fase alcohólica-cáustica de la primera fase orgánica;

(c) contactar la fase alcohólica-cáustica separada con ácido para proporcionar una fase alcohólica ácido-tratada que contiene trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol;

(d) formar una segunda composición bifásica que comprende (i) la fase alcohólica ácido-tratada del paso (c) y (ii) una segunda fase orgánica;

(e) separar la segunda fase orgánica del paso (d) que contiene trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol; y

(f) contactar la fase orgánica separada del paso (e) con un solvente orgánico no-polar para formar la primera composición orgánica; o

V) permitir cristalizar trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol a partir de una segunda composición orgánica que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, y un solvente orgánico no-polar para proporcionar trans-($\pm$)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, en donde la segunda composición orgánica se obtiene al:

(a) formar una primera composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene el trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol;

(b) separar la fase alcohólica-cáustica de la primera fase orgánica;

(c) contactar la fase alcohólica-cáustica separada con ácido para proporcionar una fase alcohólica ácido-tratada que contiene trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol;

(d) formar una segunda composición bifásica que comprende la fase alcohólica ácido-tratada del paso (c) y una segunda fase orgánica;

(e) separar la segunda fase orgánica del paso (d) que contiene trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol; y

83
81

(f) contactar la segunda fase orgánica separada del paso (e) con trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y un solvente orgánico no-polar para formar la segunda composición orgánica; o

5 VI) permitir cristalizar trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol para formar una segunda composición orgánica que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, y un solvente orgánico no-polar para proporcionar trans-($\pm$)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, en donde la segunda composición orgánica se obtiene al:

10 (a) formar una primera composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene el trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol;

(b) separar la fase alcohólica-cáustica de la primera fase orgánica;

(c) contactar la fase alcohólica-cáustica separada con ácido para proporcionar una fase alcohólica ácido-tratada que contiene trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol;

15 (d) formar una segunda composición bifásica que comprende la fase alcohólica ácido trtada del paso (c) y una segunda fase orgánica;

(e) separar la segunda fase orgánica del paso (d) que contiene trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol; y

20 (f) contactar la segunda fase orgánica separada del paso (e) con trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y un solvente orgánico no-polar para formar la segunda composición orgánica.

11. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 3 ó 4, **CARACTERIZADA** porque la forma de dosis es una forma de dosis unitaria.

25 12. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 11, **CARACTERIZADA** porque se encuentra adaptada para administración oral, administración parenteral, administración transmucosa, administración transdermal, o administración por inhalación.

13. Método para tratar dolor, vómitos, pérdida de apetito o pérdida de peso **CARACTERIZADO** porque comprende administrar a un mamífero, en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad efectiva de la composición o forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4.

30 14. Método para preparar una composición canabinoide, **CARACTERIZADO** porque el método comprende mezclar trans-($\pm$)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable.

84
72

15. Método para preparar una forma de dosis canabinoide, **CARACTERIZADO** porque el método comprende mezclar una cantidad efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable.

16. Método para la administración de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol **CARACTERIZADO** porque comprende depositar en los pulmones de un mamífero, en necesidad del mismo, una composición canabinoide que comprende una cantidad terapéuticamente-efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, opcionalmente mezclado con un portador farmacéuticamente aceptable.

17. Método de acuerdo a la Reivindicación 15 ó 16, **CARACTERIZADO** porque dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende al menos un 95%, preferentemente al menos un 98%, más preferentemente al menos un 99%, aún más preferentemente al menos un 99,5% y de mayor preferencia al menos un 99,9% en peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha composición.

18. Método de acuerdo a la Reivindicación 16, **CARACTERIZADO** porque dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, opcionalmente mezclado con portador farmacéuticamente aceptable, se encuentra en una forma seleccionada del grupo consistente de polvos, gránulos, micropartículas, nanopartículas y mezclas de los mismos.

19. Método de acuerdo a la Reivindicación 16, **CARACTERIZADO** porque dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino es entregado a los pulmones de dicho mamífero desde un dispositivo mecánico adecuado para administración pulmonar y capaz de depositar dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino en los pulmones de un mamífero, preferentemente el dispositivo se selecciona del grupo consistente de inhalador de polvo, un inhalador de dosis unitaria, un inhalador de dosis medida, una bomba de pulverización, y un nebulizador.

20. Una forma de dosis oral canabinoide **CARACTERIZADA** porque comprende una primera composición y una segunda composición, en donde la primera composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, y la segunda composición comprende una cantidad efectiva de un agente que es adverso a la actividad farmacológica del trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, preferentemente dicho agente se selecciona del grupo consistente de SR 141716 A, SR 144528, y combinaciones de los mismos.

21. Forma de dosis oral canabinoide de acuerdo a la Reivindicación 20, **CARACTERIZADA** porque la segunda composición está recubierta con una capa interna ácido-soluble y una capa externa base-soluble.

85
83

22. Forma de dosis oral canabinoide de acuerdo a la Reivindicación 20, **CARACTERIZADA** porque dicho trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino comprende al menos un 95% preferentemente al menos un 98%, más preferentemente al menos un 99%, aún más preferentemente al menos un 99,5% y de mayor preferencia al menos un 99,9% en peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha primera composición.

23. Forma de dosis oral canabinoide de acuerdo a la Reivindicación 20, **CARACTERIZADA** porque la primera composición y la segunda composición se encuentran cada una en forma independiente en una forma seleccionada del grupo consistente de polvos, gránulos, micropartículas, multiparticulados, nanopartículas, microgránulos, y mezclas de los mismos, contenidas dentro de una cápsula; o seleccionada del grupo consistente de polvos, gránulos, micropartículas, multiparticulados, nanopartículas, y mezclas de los mismos, dispersadas en una matriz farmacéuticamente aceptable.

24. Forma de dosis oral canabinoide de acuerdo a la Reivindicación 20, **CARACTERIZADA** porque se encuentra en la forma de una tableta de dos-capas, con 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 recubierta que se disuelve en el estómago.

25. Forma de dosis oral canabinoide de liberación-controlada **CARACTERIZADA** porque es adecuada para dosis de 8-horas, 12-horas, o 24 horas en pacientes humanos comprendiendo una matriz farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad terapéuticamente-efectiva de trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino y un material de liberación-controlada farmacéuticamente aceptable.

26. Forma de dosis oral canabinoide de liberación-controlada de acuerdo a la Reivindicación 25, **CARACTERIZADA** porque el material de liberación-controlada se selecciona del grupo consistente de polímeros hidrofóbicos, polímeros hidrofílicos, gomas, materiales proteína-derivados, ceras, lacas, aceites, y mezclas de los mismos.

27. Forma de dosis oral canabinoide de liberación-controlada de acuerdo a la Reivindicación 25, **CARACTERIZADA** porque dicha forma de dosis, luego de administrarse a un paciente humano, proporciona una razón C_{24}/C_{max} desde alrededor de 0,55 a alrededor de 1, preferentemente desde alrededor de 0,55 a alrededor de 0,85; más preferentemente desde alrededor de 0,55 a 0,75; de mayor preferencia desde alrededor de 0,60 a alrededor de 0,70 y dicha forma de dosis proporciona un efecto terapéutico de al menos 24 horas, en donde C_{max} es preferentemente un concentración umbral sub-psicotrópica.

28. Forma de dosis oral canabinoide de liberación-controlada de acuerdo a la Reivindicación 30, **CARACTERIZADA** porque dicho trans-(±)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol cristalino comprende al menos un 95%, preferentemente al menos un 98%, más preferentemente al

86
24

menos un 99%, aún más preferentemente al menos un 99,5% y de mayor preferencia al menos un 99,9% en peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha forma de dosis.

29. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 25, **CARACTERIZADA** porque dicha matriz comprende una pluralidad de matrices multiparticuladas, en donde dichas matrices multiparticuladas se encuentran preferentemente comprimidas en una tableta, dispuestas en una cápsula farmacéuticamente aceptable o dispuestas en una solución, gel, suspensión o emulsión farmacéuticamente aceptable.

30. Proceso para la preparación de una forma de dosis oral, sólida canabinoide, de liberación-controlada **CARACTERIZADO** porque comprende la etapa de incorporar una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino dentro de un material de liberación-controlada farmacéuticamente aceptable.

31. Proceso de acuerdo a la Reivindicación 30, **CARACTERIZADO** porque el material de liberación-controlada comprende una matriz seleccionada del grupo consistente de polímeros hidrofóbicos, polímeros hidrofílicos, gomas, materiales proteína-derivados, ceras, lacas, aceites, y mezclas de los mismos, que forma una formulación matriz de liberación-controlada, dicha forma de dosis, luego de administrarse a un paciente humano, proporciona una razón C_{24}/C_{max} ratio de alrededor de 0,55 a alrededor de 1, preferentemente desde alrededor de 0,55 a alrededor de 0,85; más preferentemente desde alrededor de 0,55 a alrededor de 0,75 más preferentemente desde alrededor de 0,60 a alrededor de 0,70; y un efecto terapéutico durante al menos 24 horas.

32. Proceso de acuerdo a la Reivindicación 30, **CARACTERIZADO** porque dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende al menos un 95%, preferentemente al menos un 98%, más preferentemente al menos un 99%, aún más preferentemente al menos un 99,5% y de mayor preferencia al menos un 99,9% en peso de la cantidad total de cannabinoides en tal forma de dosis.

33. Composición canabinoide para la administración transmucosa o transdermal de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, **CARACTERIZADA** porque dicha composición se encuentra formulada con trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable adaptado para administración transmucosa o transdermal.

34. Composición canabinoide de acuerdo a la Reivindicación 33, **CARACTERIZADA** porque dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende al menos un 95%, preferentemente al menos un 98%, más preferentemente al menos un 99%, aún más preferentemente al menos un 99,5% y de mayor preferencia al menos un 99,9% en peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha composición.

35. Método para administrar trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol a un paciente en necesidad del mismo, **CARACTERIZADO** porque el método comprende mezclar una cantidad

efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable para proporcionar una composición, y administrar la composición al paciente.

36. Método de acuerdo a la Reivindicación 35, **CARACTERIZADO** porque la composición se encuentra en la forma de una solución, emulsión, gel o suspensión o en la
5 forma de un sólido seco o un polvo seco.

37. Método de acuerdo a la Reivindicación 35, **CARACTERIZADO** porque el portador farmacéuticamente aceptable es un solvente y la composición es una solución.

38. Método de acuerdo a la Reivindicación 35, **CARACTERIZADO** porque la mezcla y administración se llevan a cabo por el paciente y preferentemente, la administración se lleva a
10 cabo inmediatamente después de la mezcla.

39. Uso de una cantidad efectiva de la composición o forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1-4 **CARACTERIZADO** porque sirve para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dolor, vómitos, pérdida de apetito o pérdida de peso para el tratamiento de un mamífero en necesidad.

15 40. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, opcionalmente mezclado con un portador farmacéuticamente aceptable, **CARACTERIZADO** porque sirve para la producción de un medicamento, que comprende la deposición de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol dentro de los pulmones de un mamífero en necesidad del mismo.

20 41. Uso de acuerdo a la Reivindicación 40, **CARACTERIZADO** porque dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende al menos un 95%, preferentemente al menos un 98%, más preferentemente al menos un 99%, aún más preferentemente al menos un 99,5% y de mayor preferencia al menos un 99,9% en peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha composición.

25 42. Uso de acuerdo a la Reivindicación 40, **CARACTERIZADO** porque dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, opcionalmente mezclado con un portador farmacéuticamente aceptable, se encuentra en una forma seleccionada del grupo consistente de polvos, gránulos, micropartículas, nanopartículas y mezclas de los mismos.

30 43. Uso de acuerdo a la Reivindicación 40, **CARACTERIZADO** porque dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino es entregado a los pulmones de dicho mamífero desde un dispositivo mecánico adecuado para administración pulmonar y capaz de depositar dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino a un mamífero, dicho dispositivo es

88
zf

preferentemente seleccionado del grupo consistente de inhalador de polvo, inhalador de dosis unitaria, inhalador de dosis medida, una bomba de pulverización y un nebulizador.

44. Uso de una composición que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, **CARACTERIZADO** porque sirve para la preparación de un medicamento que comprende
5 mezclar una cantidad efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable para proporcionar una composición y administrar la composición al paciente.

45. Uso de acuerdo a la Reivindicación 44, **CARACTERIZADO** porque la composición se encuentra en la forma de una solución, emulsión, gel o suspensión o en la forma de un
10 sólido seco o un polvo seco.

46. Uso de acuerdo a la Reivindicación 44, **CARACTERIZADO** porque el portador farmacéuticamente aceptable es un solvente y la composición es una solución.

47. Uso de acuerdo a la Reivindicación 44, **CARACTERIZADO** porque la mezcla y la administración se llevan a cabo por el paciente.

15 48. Uso de acuerdo a la Reivindicación 44, **CARACTERIZADO** porque la administración se lleva a cabo inmediatamente después de mezclar trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable para proporcionar la composición.

49. Composición de acuerdo a la Reivindicación 1 ó 2, **CARACTERIZADA** porque el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino se caracteriza por datos de difracción por rayos-x en polvo parcial o
20 totalmente equivalentes a los de la Tabla 1.

89
71

RESUMEN

INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO EN BASE A CANABINOIDE PARA FORMAS DE DOSIS MEJORADAS

5

Se describe composiciones farmacéuticas que comprenden un ingrediente farmacéutico activo en base a canabinoide, trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, y formulaciones de los mismos. La invención también se refiere a métodos para tratar o prevenir una condición tal como dolor que comprende administrar a un paciente, en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino. En modalidades específicas, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino administrado de acuerdo a los métodos para tratar o prevenir una condición tal como dolor puede tener una pureza de al menos un 98% basado en el peso total de cannabinoides.

10

FIG. 1

POSICIÓN [2° THETA]

SECCION

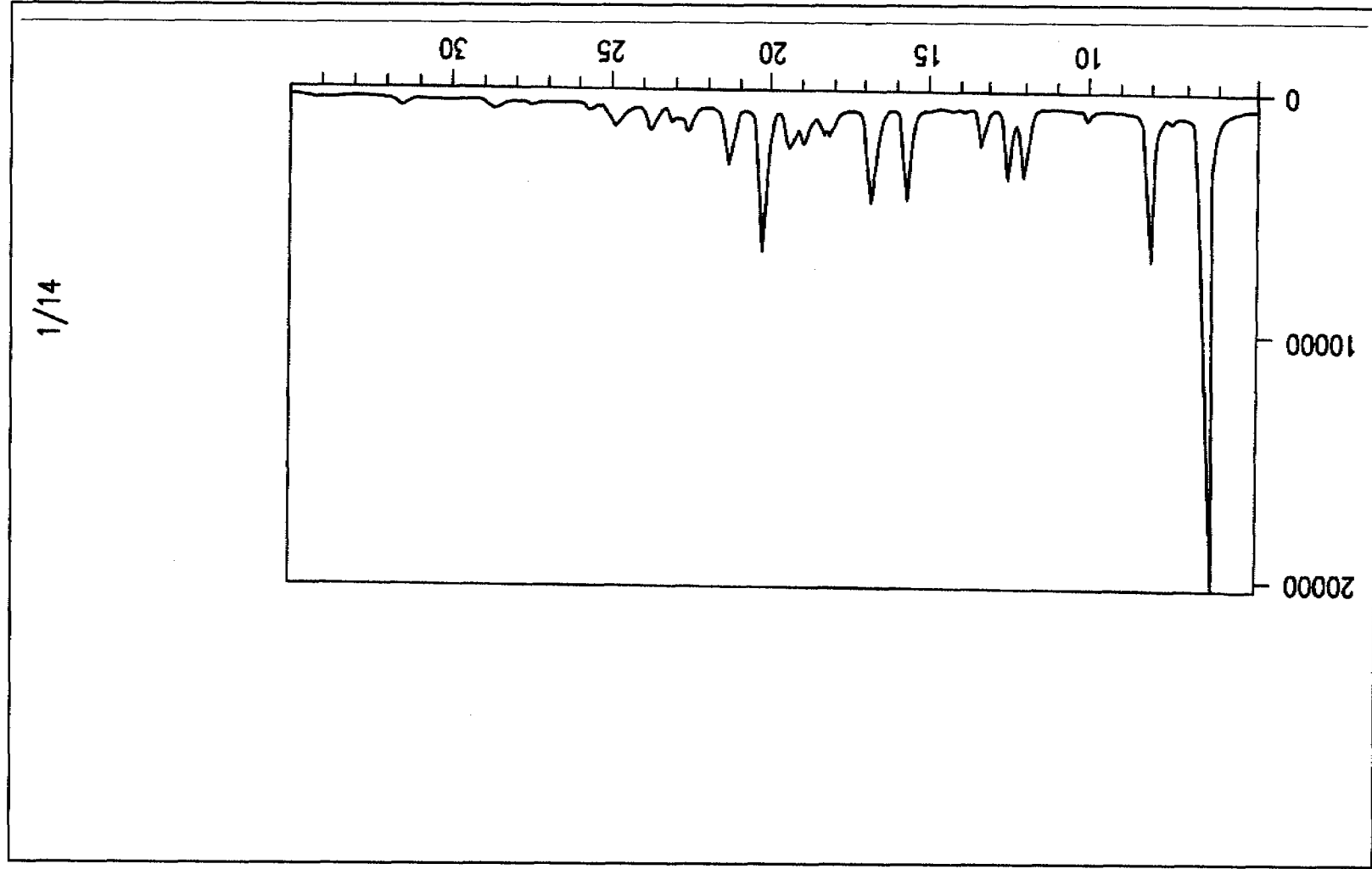
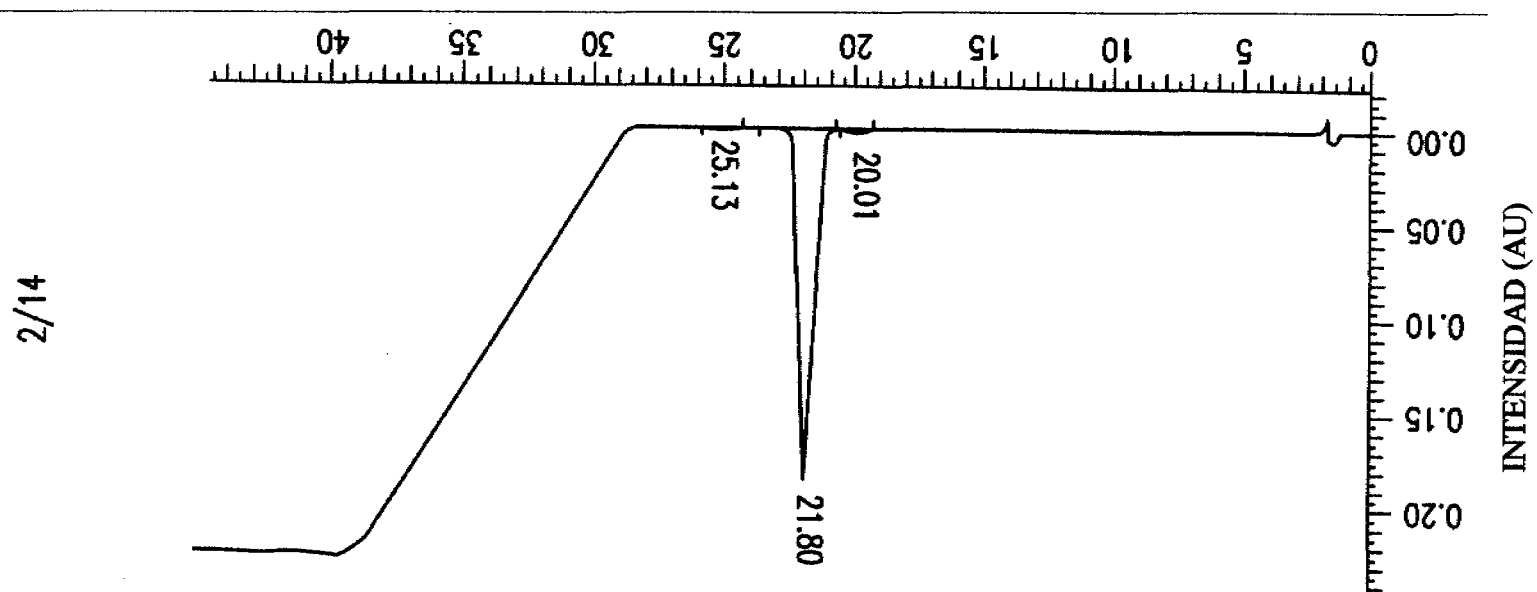


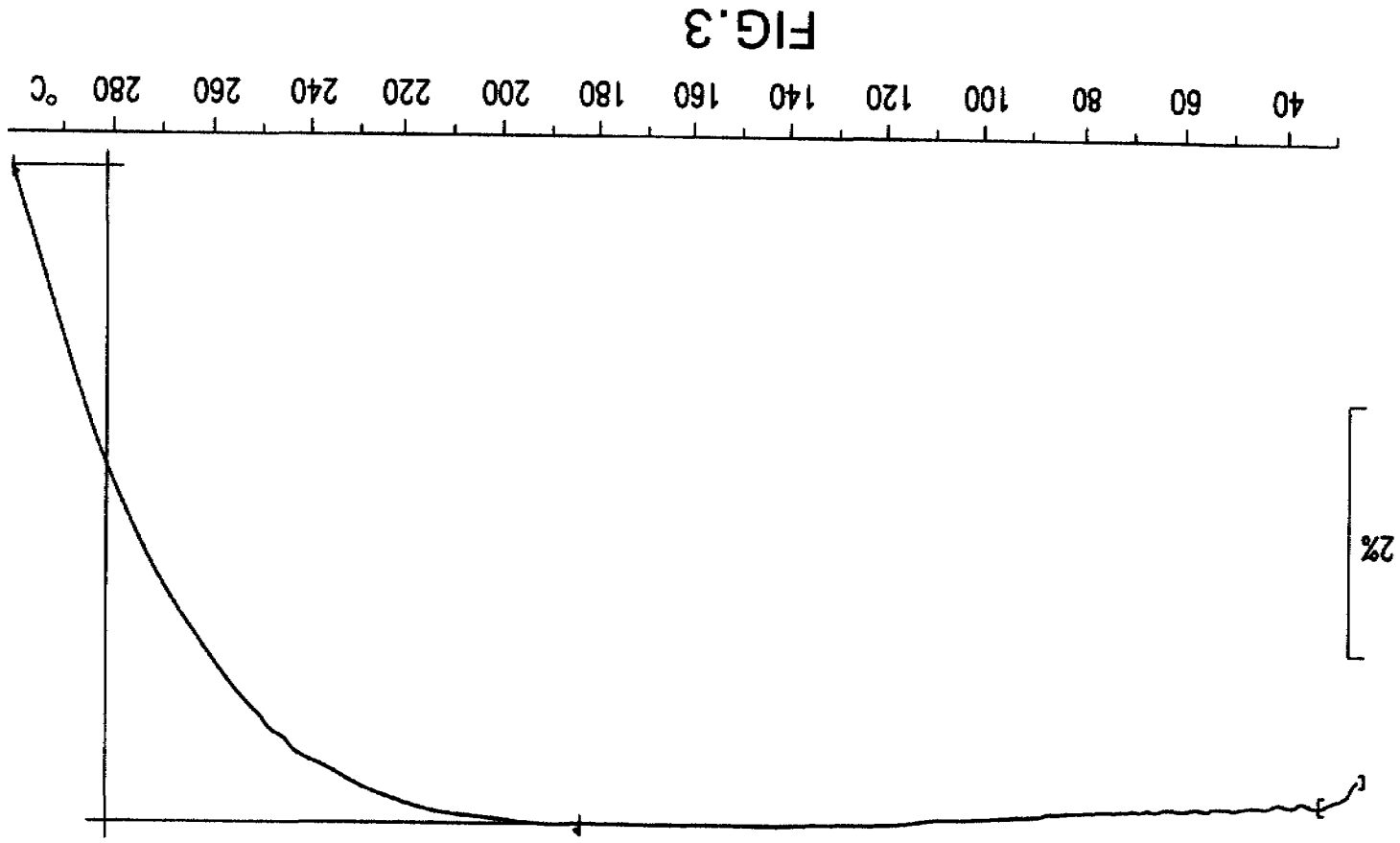
FIG. 2

TIEMPO DE RETENCIÓN (min)



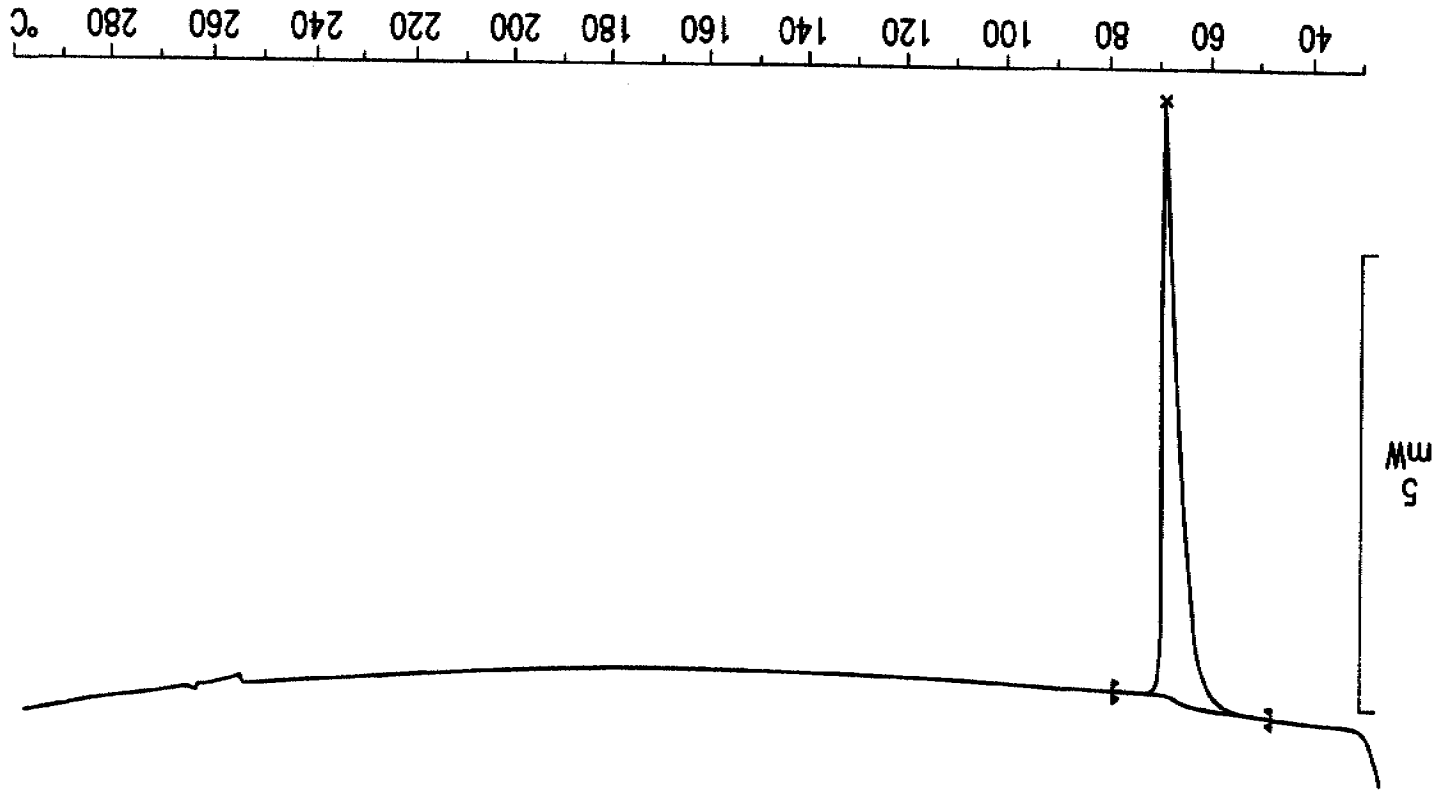
26 R

3/14



93
16

FIG. 4



4/14

FIG. 5A

NUMEROS DE ONDA (cm-1)

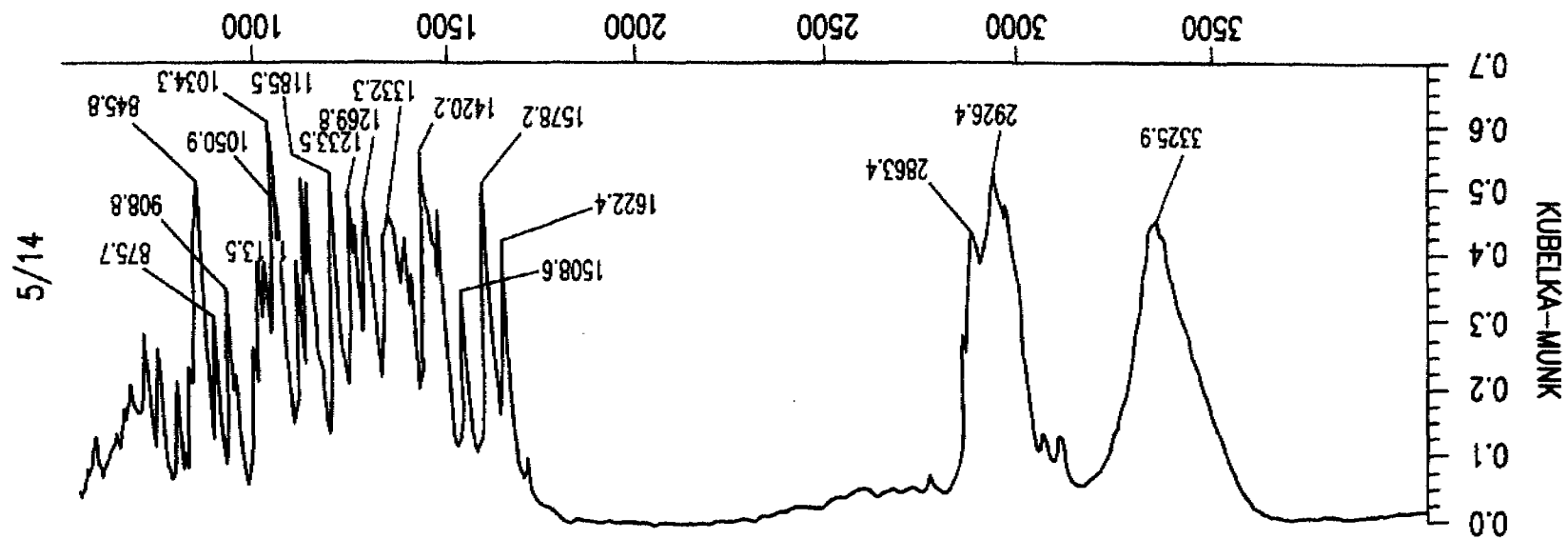
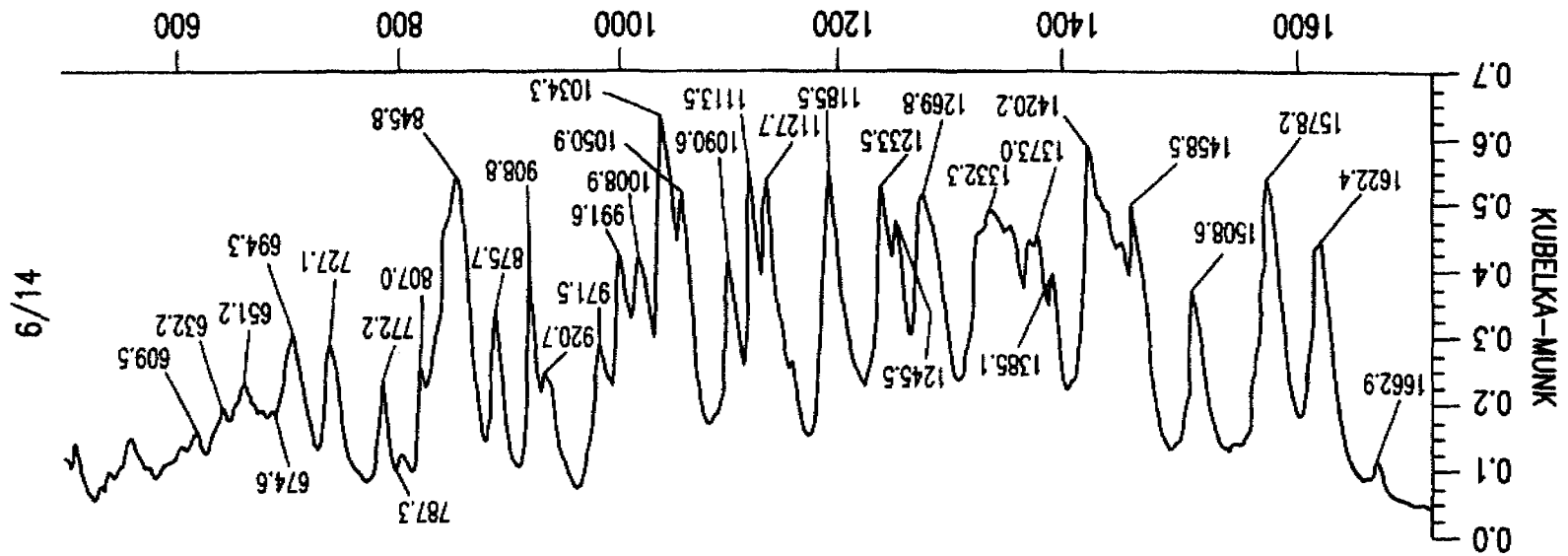
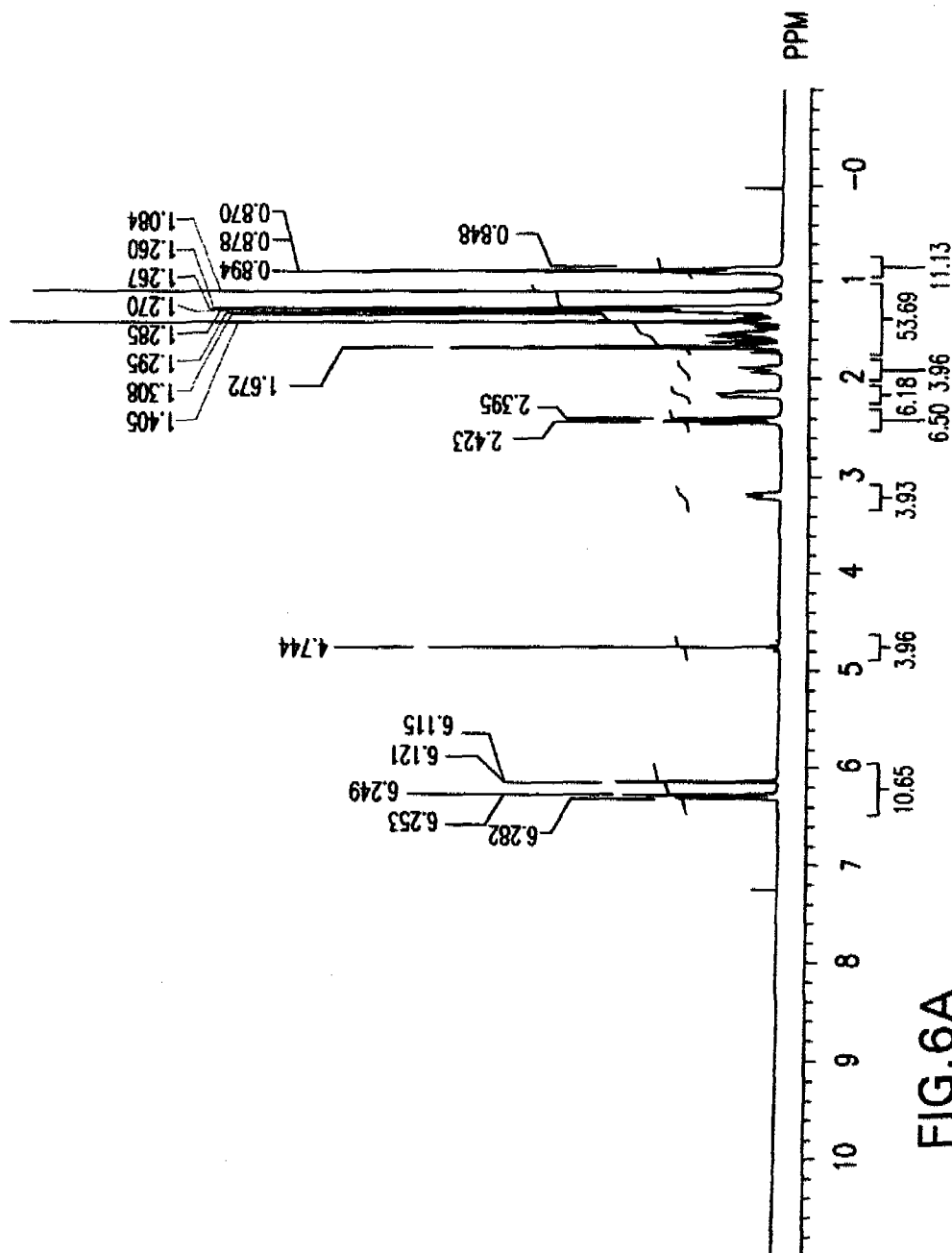


FIG. 5B

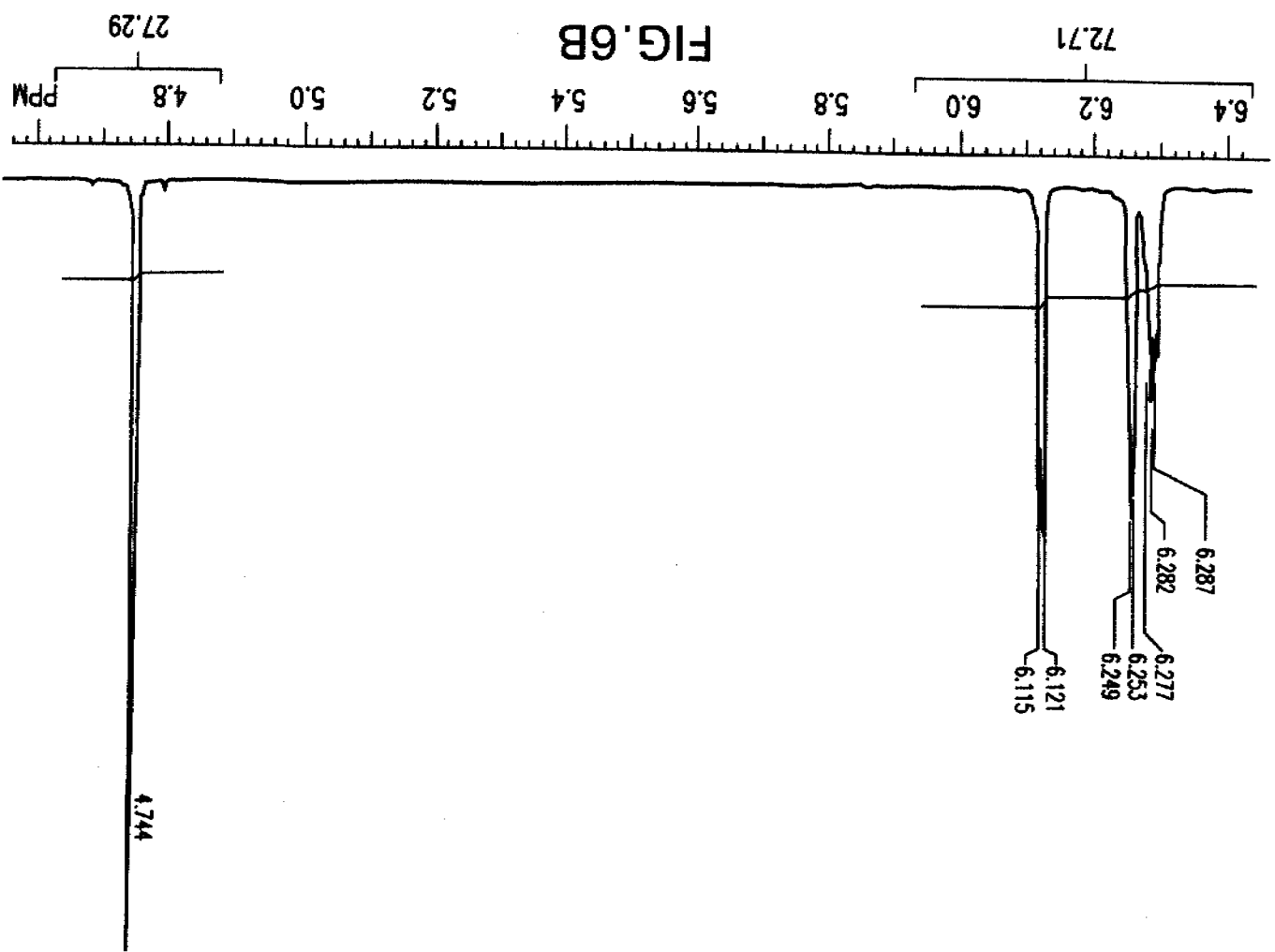
NUMEROS DE ONDA (cm-1)





96
96

62
56



8/14

tb

98
98

41/6

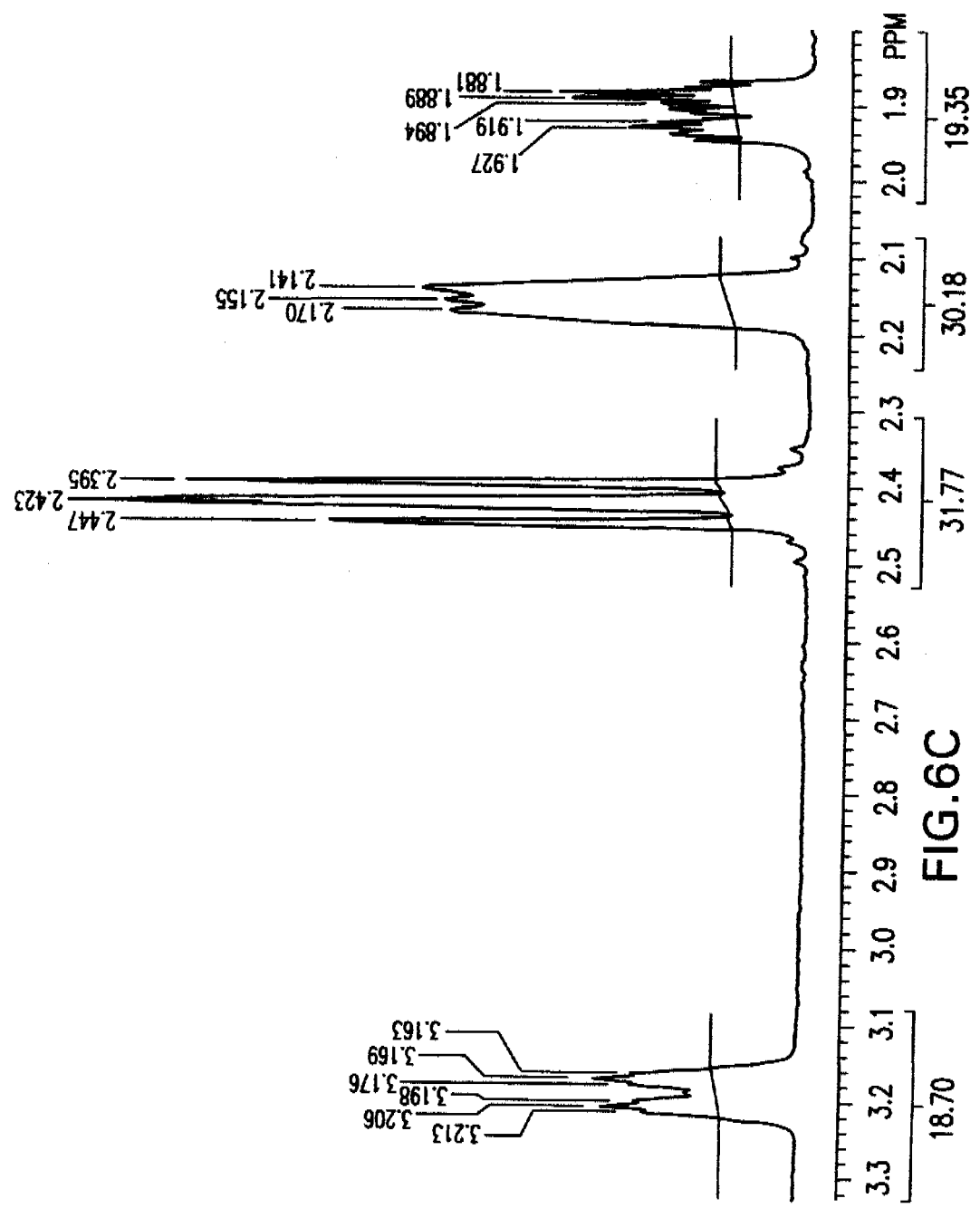


FIG.6C

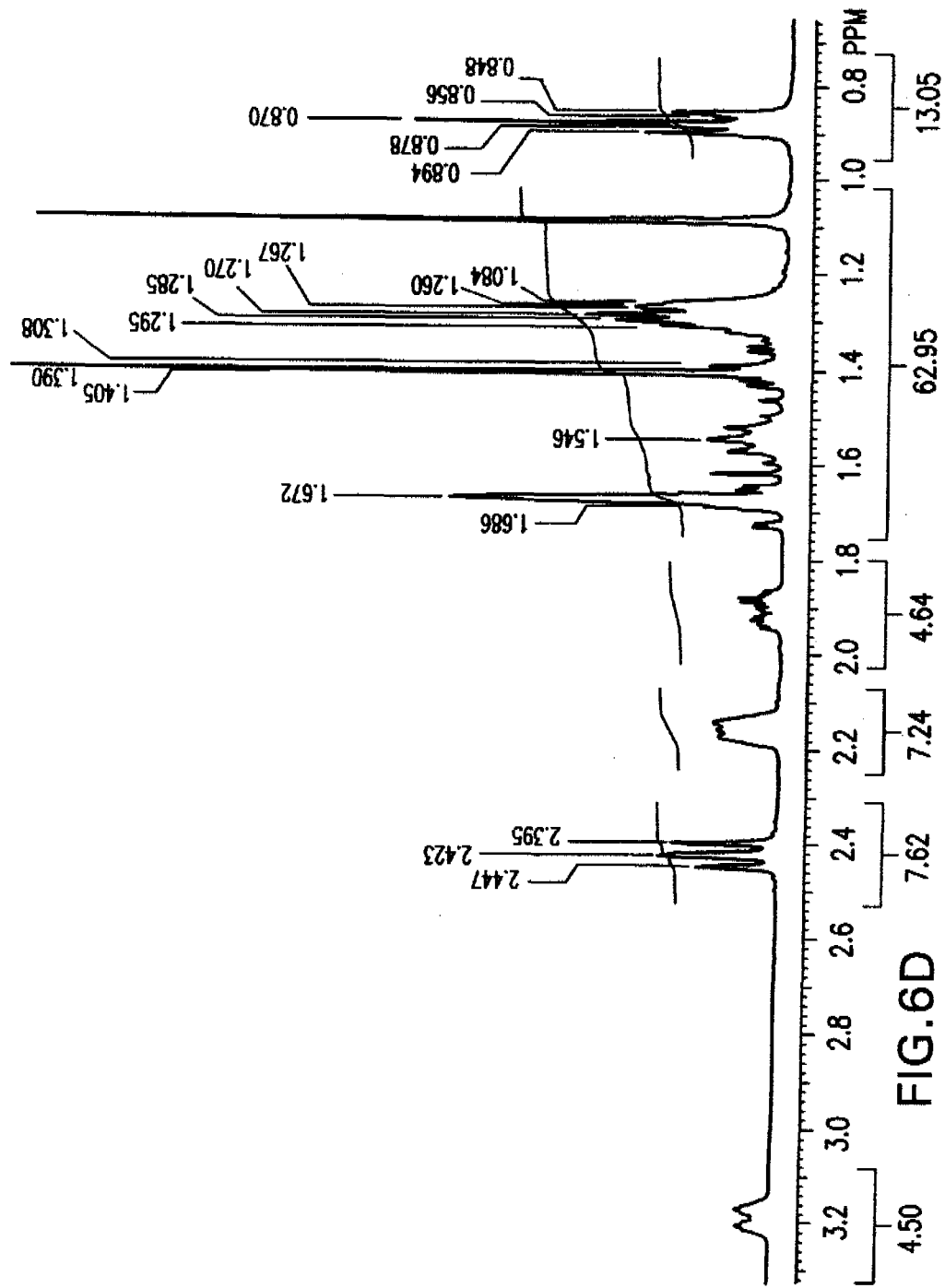


FIG. 6D

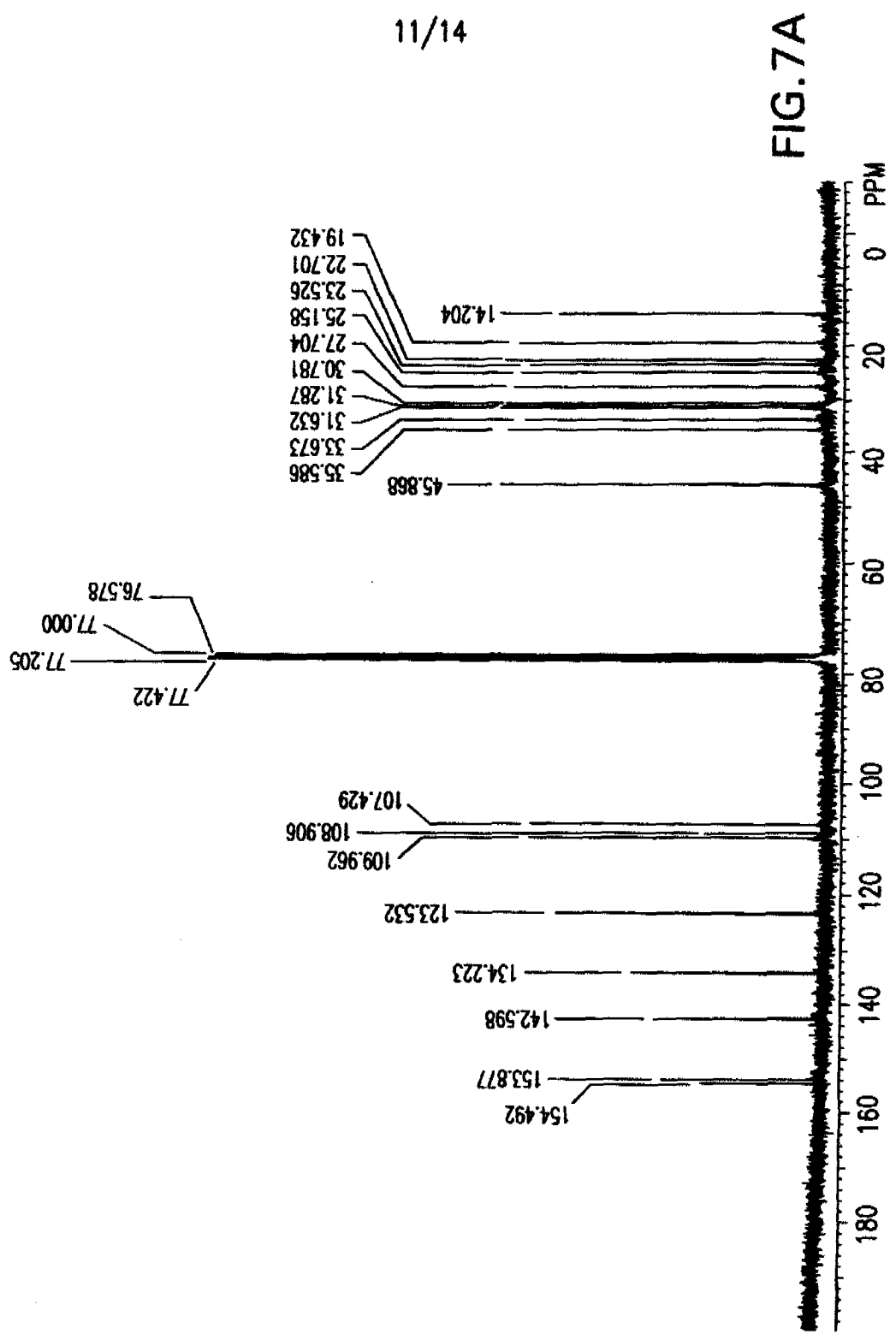
10/14

99

07

26

FIG. 7A



99

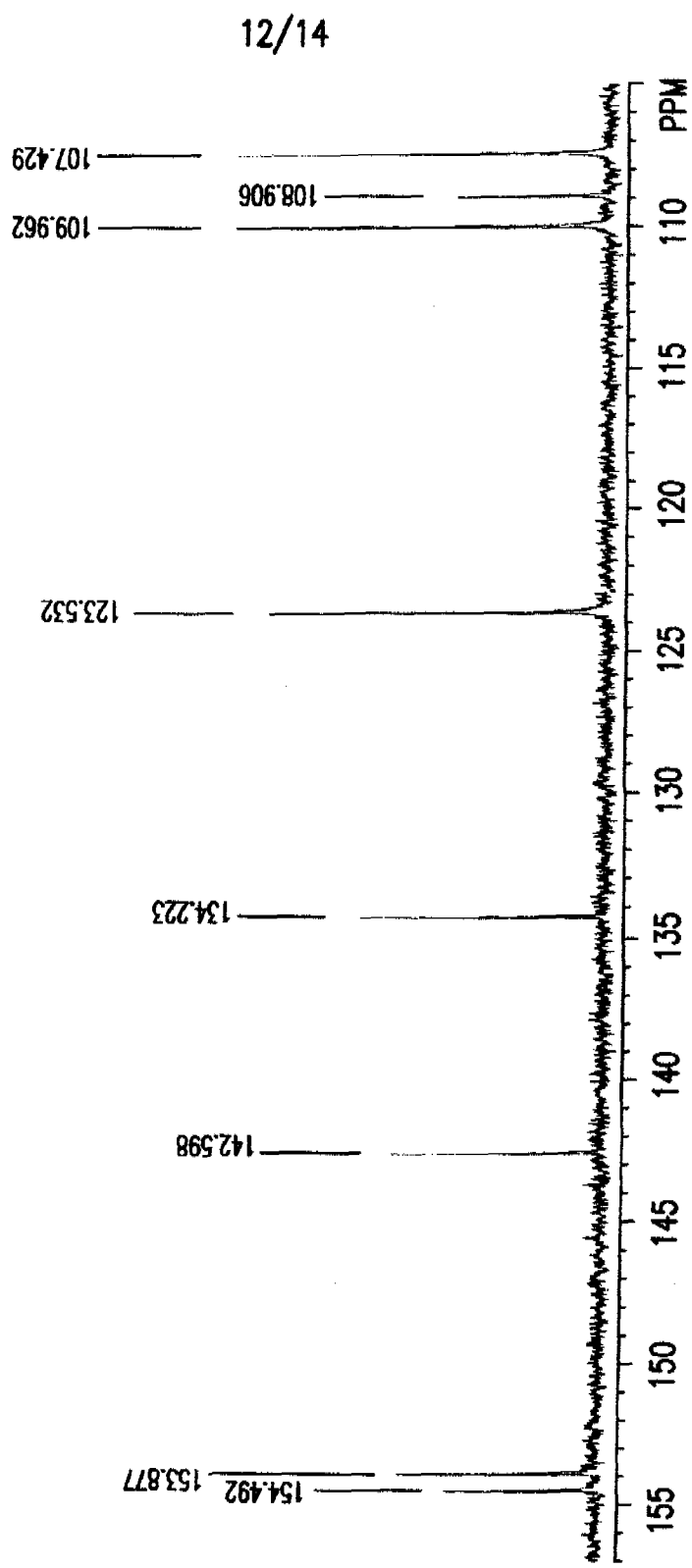


FIG.7B

001

13/14

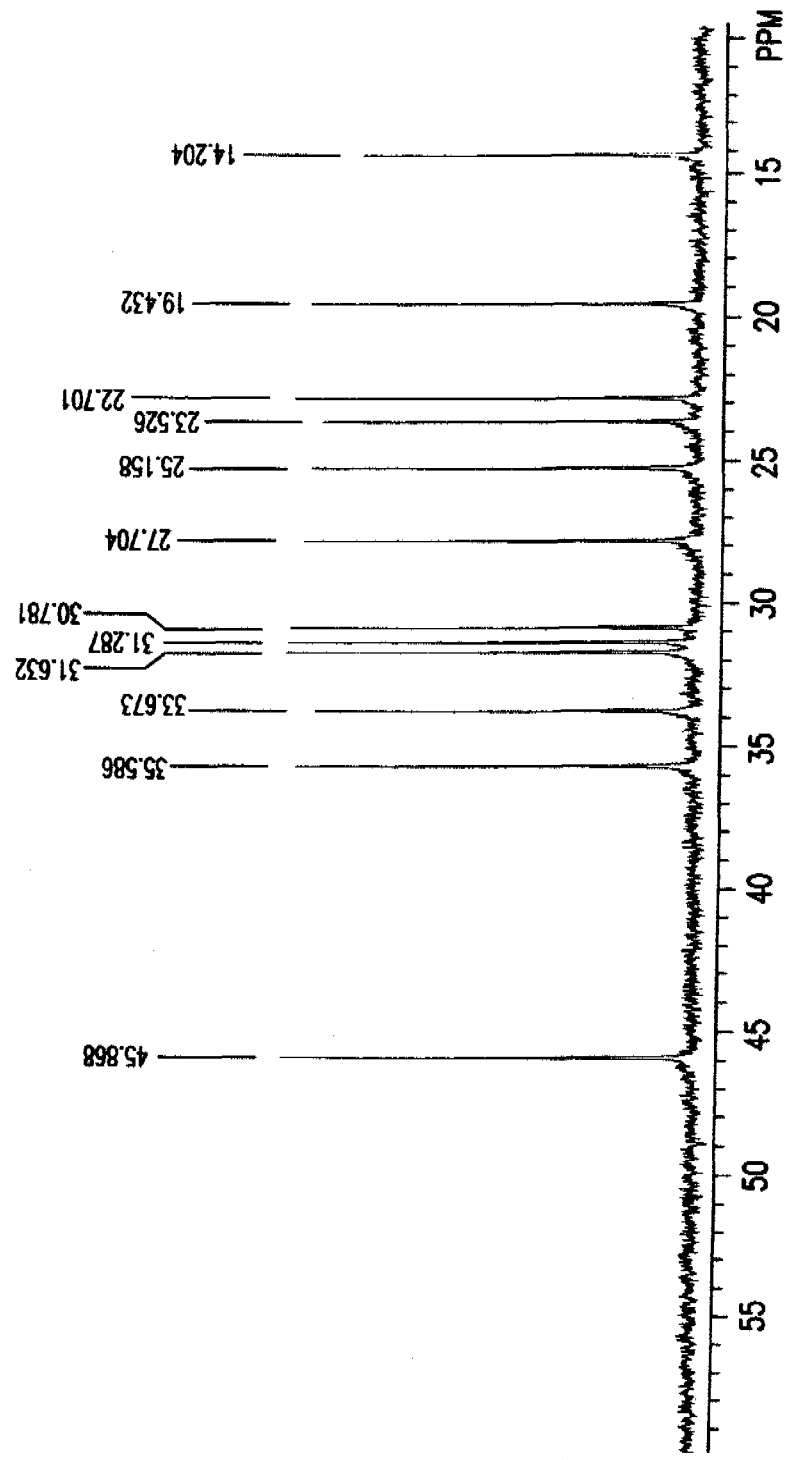
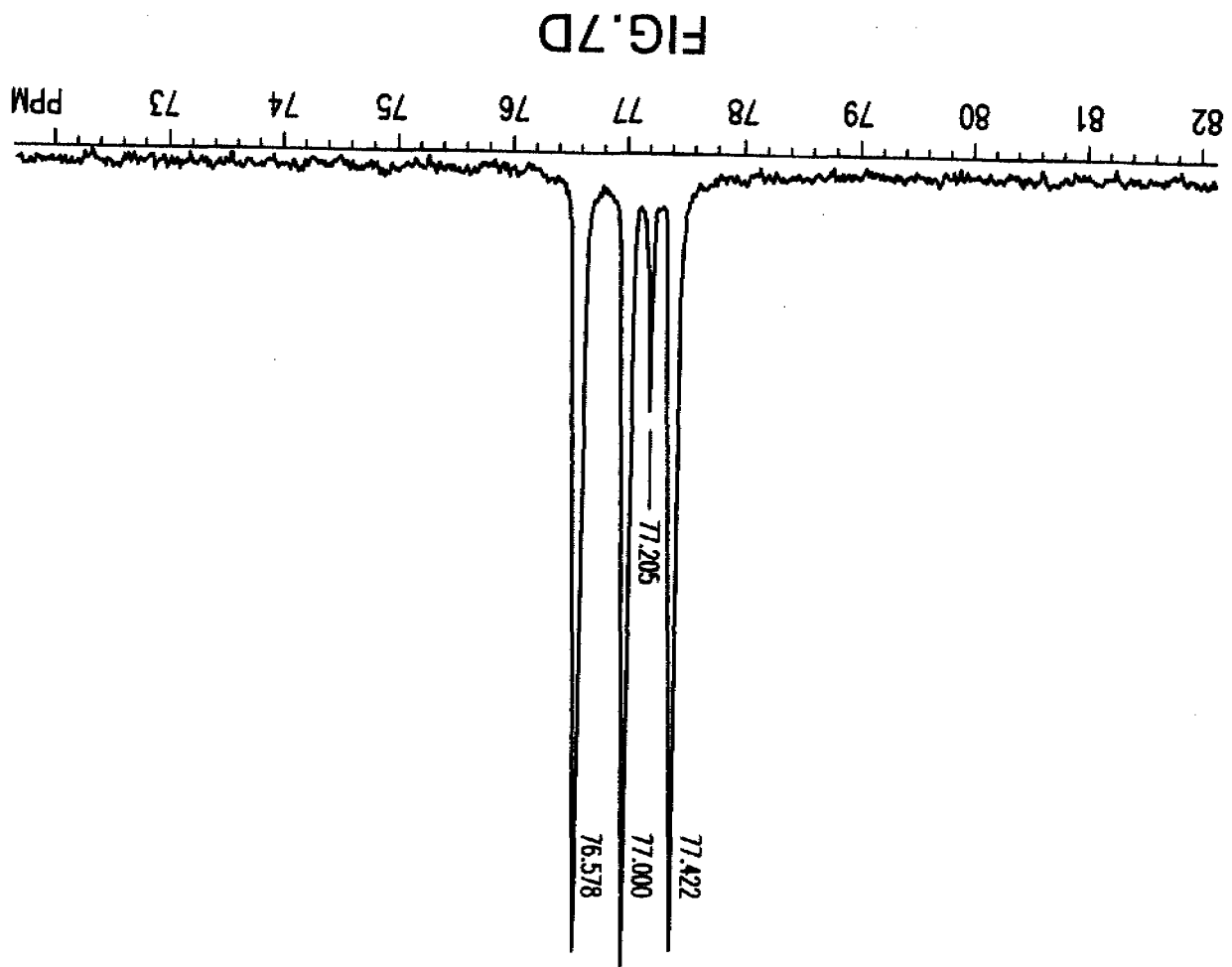


FIG.7C



14/14

7

102

102
103

Reivindicaciones

1. Composición **CARACTERIZADA** porque comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable.
2. Composición que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, **CARACTERIZADA** porque dicha composición se encuentra formulada con trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable.
3. Forma de dosis **CARACTERIZADA** porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable.
4. Forma de dosis que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, **CARACTERIZADA** porque dicha forma de dosis se formula con trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino.
5. Composición o forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, **CARACTERIZADA** porque el trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende al menos un 95%, preferentemente al menos un 98%, más preferentemente al menos un 99%, aún más preferentemente al menos un 99,5% y de mayor preferencia al menos un 99,9% en peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha composición.
6. Composición o forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, **CARACTERIZADA** porque el trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino consiste esencialmente de trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol.
7. Composición o forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, **CARACTERIZADA** porque la razón molar de trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol a trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 0,8:1,2 a alrededor de 1,2:0,8, preferentemente dentro de un rango desde alrededor de 0,9:1,1 a alrededor de 1,1:0,9, más preferentemente desde alrededor de 0,95:1,05 a alrededor de 1,05:0,95 y de mayor preferencia alrededor de 1:1.
8. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 3 ó 4, **CARACTERIZADA** porque dicha cantidad de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 100 mg, preferentemente dentro de un rango desde alrededor de 0,5 mg a alrededor de 75 mg, más preferentemente desde alrededor de 2 mg a alrededor de 50 mg, y de mayor preferencia desde alrededor de 5 mg a alrededor de 25 mg.

9. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 3 ó 4, **CARACTERIZADA** porque dicha cantidad de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino es de alrededor de 80 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 10 mg o alrededor de 5 mg.

10. Composición o forma de dosis de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, **CARACTERIZADA** porque el trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino se prepara por medio de un proceso que comprende:

I) permitir cristalizar trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol 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 -tetrahydrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtiene al:

(a) formar una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene el trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol;

(b) separar el trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol de la fase alcohólica-cáustica; y

(c) contactar el trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol del paso (b), con un solvente orgánico no-polar para formar la primera composición; o

II) permitir cristalizar trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol 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 -tetrahydrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtiene al:

(a) formar una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol;

(b) separar el trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol de la fase alcohólica-cáustica; y

(c) contactar el trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol del paso (b) con trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y un solvente orgánico no-polar para formar la primera composición; o

III) permitir cristalizar trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol 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-($\pm$)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtiene al:

(a) formar una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol;

(b) separar el trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol de la fase alcohólica-cáustica; y

(c) contactar el trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol del paso (b) con trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y un solvente orgánico no-polar para formar la primera composición; o

IV) permitir cristalizar trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol a partir de una primera composición orgánica que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, y un solvente orgánico no-polar para proporcionar trans-($\pm$)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, en donde la primera composición orgánica se obtiene al:

(a) formar una primera composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene el trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol;

(b) separar la fase alcohólica-cáustica de la primera fase orgánica;

(c) contactar la fase alcohólica-cáustica separada con ácido para proporcionar una fase alcohólica ácido-tratada que contiene trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol;

(d) formar una segunda composición bifásica que comprende (i) la fase alcohólica ácido-tratada del paso (c) y (ii) una segunda fase orgánica;

(e) separar la segunda fase orgánica del paso (d) que contiene trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol; y

(f) contactar la fase orgánica separada del paso (e) con un solvente orgánico no-polar para formar la primera composición orgánica; o

V) permitir cristalizar trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol a partir de una segunda composición orgánica que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, y un solvente orgánico no-polar para proporcionar

trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, en donde la segunda composición orgánica se obtiene al:

- (a) formar una primera composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene el trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol;
- (b) separar la fase alcohólica-cáustica de la primera fase orgánica;
- (c) contactar la fase alcohólica-cáustica separada con ácido para proporcionar una fase alcohólica ácido-tratada que contiene trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol;
- (d) formar una segunda composición bifásica que comprende la fase alcohólica ácido-tratada del paso (c) y una segunda fase orgánica;
- (e) separar la segunda fase orgánica del paso (d) que contiene trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol; y
- (f) contactar la segunda fase orgánica separada del paso (e) con trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y un solvente orgánico no-polar para formar la segunda composición orgánica; o

VI) permitir cristalizar trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol para formar una segunda composición orgánica que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, y un solvente orgánico no-polar para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, en donde la segunda composición orgánica se obtiene al:

- (a) formar una primera composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólica-cáustica que contiene el trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol;
- (b) separar la fase alcohólica-cáustica de la primera fase orgánica;
- (c) contactar la fase alcohólica-cáustica separada con ácido para proporcionar una fase alcohólica ácido-tratada que contiene trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol;
- (d) formar una segunda composición bifásica que comprende la fase alcohólica ácido-tratada del paso (c) y una segunda fase orgánica;
- (e) separar la segunda fase orgánica del paso (d) que contiene trans-(+)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol; y

(f) contactar la segunda fase orgánica separada del paso (e) con trans-(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol y un solvente orgánico no-polar para formar la segunda composición orgánica

11. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 3 ó 4, **CARACTERIZADA** porque la forma de dosis es una forma de dosis unitaria.

12. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 11, **CARACTERIZADA** porque está adaptada para administración oral, administración parenteral, administración transmucosa, administración transdermal, o administración por inhalación.

13. Método para preparar una composición canabinoide, **CARACTERIZADO** porque el método comprende mezclar trans-($\pm$)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable.

14. Método para preparar una forma de dosis canabinoide, **CARACTERIZADO** porque el método comprende mezclar una cantidad efectiva de trans-($\pm$)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable.

15. Forma de dosis canabinoide oral que comprende una primera composición y una segunda composición, **CARACTERIZADA** porque la primera composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-($\pm$)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, y la segunda composición comprende una cantidad efectiva de un agente que es adverso a la actividad farmacológica del trans-($\pm$)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, preferentemente dicho agente se selecciona del grupo consistente de SR 141716 A, SR 144528, y combinaciones de los mismos.

16. Forma de dosis canabinoide oral de la Reivindicación 15, **CARACTERIZADA** porque la segunda composición está recubierta con una capa interior ácido-soluble y una capa exterior base-soluble.

17. Forma de dosis oral canabinoide de acuerdo a la Reivindicación 15, **CARACTERIZADA** porque dicho trans-($\pm$)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende al menos un 95% preferentemente al menos un 98%, más preferentemente al menos un 99%, aún más preferentemente al menos un 99,5% y de mayor preferencia al menos un 99,9% en peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha primera composición.

18. Forma de dosis oral canabinoide de acuerdo a la Reivindicación 15, **CARACTERIZADA** porque la primera composición y la segunda composición se encuentran cada una en forma independiente en una forma seleccionada del grupo consistente de polvos, gránulos,

micropartículas, multiparticulados, nanopartículas, microgránulos, y mezclas de los mismos, contenidas dentro de una cápsula; o seleccionada del grupo consistente de polvos, gránulos, micropartículas, multiparticulados, nanopartículas, y mezclas de los mismos, dispersadas en una matriz farmacéuticamente aceptable.

19. Forma de dosis oral canabinoide de acuerdo a la Reivindicación 15, **CARACTERIZADA** porque se encuentra en la forma de una tableta de dos-capas, con 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. Forma de dosis oral canabinoide de liberación-controlada **CARACTERIZADA** porque es adecuada para dosis de 8-horas, 12-horas, o 24 horas en pacientes humanos comprendiendo 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. Forma de dosis oral canabinoide de liberación-controlada de acuerdo a la Reivindicación 20, **CARACTERIZADA** porque el material de liberación-controlada se selecciona del grupo consistente de polímeros hidrofóbicos, polímeros hidrofílicos, gomas, materiales proteína-derivados, ceras, lacas, aceites, y mezclas de los mismos.

22. Forma de dosis oral canabinoide de liberación-controlada de acuerdo a la Reivindicación 20, **CARACTERIZADA** porque dicha forma de dosis, luego de administrarse a un paciente humano, proporciona una razón C_{24}/C_{max} desde alrededor de 0,55 a alrededor de 1, preferentemente desde alrededor de 0,55 a alrededor de 0,85; más preferentemente desde alrededor de 0,55 a 0,75; de mayor preferencia desde alrededor de 0,60 a alrededor de 0,70 y dicha forma de dosis proporciona un efecto terapéutico de al menos 24 horas, en donde C_{max} es preferentemente una concentración umbral sub-psicotrópica.

23. Forma de dosis oral canabinoide de liberación-controlada de acuerdo a la Reivindicación 20, **CARACTERIZADA** porque dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende al menos un 95%, preferentemente al menos un 98%, más preferentemente al menos un 99%, aún más preferentemente al menos un 99,5% y de mayor preferencia al menos un 99,9% en peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha forma de dosis.

24. Forma de dosis de acuerdo a la Reivindicación 20, **CARACTERIZADA** porque dicha matriz comprende una pluralidad de matrices multiparticuladas, en donde dichas matrices multiparticuladas se encuentran preferentemente comprimidas en una tableta, dispuestas en

una cápsula farmacéuticamente aceptable o dispuestas en una solución, gel, suspensión o emulsión farmacéuticamente aceptable.

25. Proceso para la preparación de una forma de dosis oral, sólida canabinoide, de liberación-controlada **CARACTERIZADO** porque 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. Proceso de acuerdo a la Reivindicación 25, **CARACTERIZADO** porque el material de liberación-controlada comprende una matriz seleccionada del grupo consistente de polímeros hidrofóbicos, polímeros hidrofílicos, gomas, materiales proteína-derivados, ceras, lacas, aceites, y mezclas de los mismos, que forma una formulación matriz de liberación-controlada, dicha forma de dosis, luego de administrarse a un paciente humano, proporciona una razón C_{24}/C_{max} de alrededor de 0,55 a alrededor de 1, preferentemente desde alrededor de 0,55 a alrededor de 0,85; más preferentemente desde alrededor de 0,55 a alrededor de 0,75 más preferentemente desde alrededor de 0,60 a alrededor de 0,70; y un efecto terapéutico durante al menos 24 horas.

27. Proceso de acuerdo a la Reivindicación 25, **CARACTERIZADO** porque dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende al menos un 95%, preferentemente al menos un 98%, más preferentemente al menos un 99%, aún más preferentemente al menos un 99,5% y de mayor preferencia al menos un 99,9% en peso de la cantidad total de cannabinoides en tal forma de dosis.

28. Composición canabinoide para la administración transmucosa o transdermal de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, **CARACTERIZADA** porque dicha composición se encuentra formulada con trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable adaptado para administración transmucosa o transdermal.

29. Composición canabinoide de acuerdo a la Reivindicación 28, **CARACTERIZADA** porque dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende al menos un 95%, preferentemente al menos un 98%, más preferentemente al menos un 99%, aún más preferentemente al menos un 99,5% y de mayor preferencia al menos un 99,9% en peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha composición.

30. Una cantidad efectiva de la composición o forma de dosis de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1-4 **CARACTERIZADO** porque sirve para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dolor, vómitos, pérdida de apetito o pérdida de peso para el tratamiento de un mamífero en necesidad.

31. Una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, opcionalmente mezclado con un portador farmacéuticamente aceptable, **CARACTERIZADO** porque sirve para la producción de un medicamento, que comprende la deposición de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol dentro de los pulmones de un mamífero en necesidad del mismo.

32. Una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino de acuerdo a la Reivindicación 31, **CARACTERIZADO** porque dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino comprende al menos un 95%, preferentemente al menos un 98%, más preferentemente al menos un 99%, aún más preferentemente al menos un 99,5% y de mayor preferencia al menos un 99,9% en peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha composición.

33. Una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino de acuerdo a la Reivindicación 31, **CARACTERIZADO** porque dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino, opcionalmente mezclado con un portador farmacéuticamente aceptable, se encuentra en una forma seleccionada del grupo consistente de polvos, gránulos, micropartículas, nanopartículas y mezclas de los mismos.

34. Una cantidad terapéuticamente efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino de acuerdo a la Reivindicación 31, **CARACTERIZADO** porque dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino es entregado a los pulmones de dicho mamífero desde un dispositivo mecánico adecuado para administración pulmonar y capaz de depositar dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino a un mamífero, dicho dispositivo es preferentemente seleccionado del grupo consistente de inhalador de polvo, inhalador de dosis unitaria, inhalador de dosis medida, una bomba de pulverización y un nebulizador.

35. Una composición que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, **CARACTERIZADO** porque sirve para la preparación de un medicamento que comprende mezclar una cantidad efectiva de trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable para proporcionar una composición y administrar la composición al paciente.

36. Una composición que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol de acuerdo a la Reivindicación 35, **CARACTERIZADO** porque la composición se encuentra en la forma de una solución, emulsión, gel o suspensión o en la forma de un sólido seco o un polvo seco.

37. Una composición que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol de acuerdo a la Reivindicación 35, **CARACTERIZADO** porque el portador farmacéuticamente aceptable es un solvente y la composición es una solución.

38. Una composición que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol de acuerdo a la Reivindicación 35, **CARACTERIZADO** porque la mezcla y la administración se llevan a cabo por el paciente.

39. Una composición que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol de acuerdo a la Reivindicación 35, **CARACTERIZADO** porque la administración se lleva a cabo inmediatamente después de mezclar trans-(±)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable para proporcionar la composición.

40. Composición de acuerdo a la Reivindicación 1 ó 2, **CARACTERIZADA** porque el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino se caracteriza por datos de difracción por rayos-x del polvo parcial o totalmente equivalentes a los de la Tabla 1.

111
112

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137508- -00000-0000

Fecha: 2007-12-28 17:25:54 Dep: 2020 NULCACION
Pa: 11 PATENTE Y Liza: 3/8 PASADUACIONALI
Act: 411 PRESENTACION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M. Nova
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

112

113

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE
Apoderado(a) y/o Representante de
EURO CELTIQUE S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	7 137508
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/005761
	Fecha inicio fase nacional	16/01/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2688

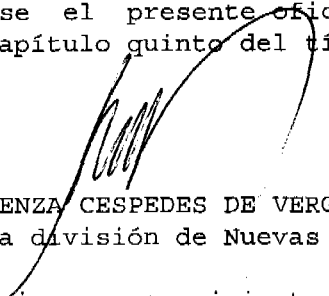
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. No se aceptan las modificaciones presentadas, porque no corresponden a modificaciones efectuadas en la fase internacional (Art 19 y 34 del PCT) estas podrán presentarse una vez haya entrado en fase nacional, cancelando la tasa correspondiente.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 de Feb. 2008
adpall