



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 250**

51 Int. Cl.:
A61K 31/352 (2006.01)
A61P 29/02 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06754384 .3**
96 Fecha de presentación : **14.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1901734**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2008**

54 Título: **Composiciones que comprenden trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino.**

30 Prioridad: **16.06.2005 US 691361 P**
12.10.2005 US 726509 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.04.2011

73 Titular/es: **EURO-CELTIQUE S.A.**
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxembourg, LU

72 Inventor/es: **Kupper, Robert, J.**

74 Agente: **Mir Plaja, Mireia**

ES 2 357 250 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

1. Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y a formas de dosificación mejoradas para ser usadas como medicamento, que se constituyen con trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol en forma cristalina. La presente invención se refiere también a dicho compuesto para ser usado en el tratamiento o la prevención de una afección tal como, entre otras, dolor, emesis, pérdida de apetito o pérdida de peso.

2. Antecedentes de la invención

[0002] En 1997, los Institutos Nacionales de la Salud publicaron un informe elaborado por grupo de expertos *ad hoc* que resumía los datos científicos disponibles en relación con las 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 según la cual los NIH deberían considerar el apoyo de la investigación del uso potencial de marihuana para las siguientes indicaciones médicas: estimulación del apetito/caquexia, náusea y vómitos tras una terapia contra el cáncer, trastornos neurológicos y del 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., y John A. Benson, Jr., Editores; Instituto de Medicina, 1999, *National Academy Press*, Washington D.C. (<http://books.nap.edu/catalog/6376.html>)), que proporcionaba una revisión de los usos terapéuticos reales y potenciales de los cannabinoides. Este último informe identificaba afecciones adicionales para las cuales podría resultar útil el trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, incluyendo el dolor somático, el dolor crónico, el dolor neuropático, inflamación, espasticidad muscular incluyendo la asociada a lesiones de la médula espinal y esclerosis múltiple, trastornos de movimiento incluyendo distonía, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, y síndrome de Tourette, cefalea migrañosa, epilepsia, y enfermedad de Alzheimer. Además de identificar dichas aplicaciones médicas para la marihuana y/o el trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, ese informe resaltaba la necesidad de sistemas de administración de cannabinoides de inicio de respuesta rápido, no fumados, seguros y fiables.

[0003] Posteriormente, se han producido numerosos informes en la bibliografía, que han documentado la utilidad terapéutica del trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, que es el producto natural, activo, que se encuentra en la marihuana. La patente U.S. n.º 6.713.048 B2 proporciona una recopilación de referencias, así como un resumen de los datos proporcionados en dichas referencias en relación con el uso del Δ^9 -THC para el tratamiento de anorexia y caquexia asociadas al SIDA, náusea y emesis debidos a quimioterapia contra el cáncer, dolor debido a un cáncer avanzado, espasticidad relacionada con la esclerosis múltiple y lesiones de la médula espinal, y glaucoma. El término "THC" se ha usado en la bibliografía para referirse al material resinoso lipófilo, insoluble en agua, ópticamente activo, identificado o bien como Δ^9 -THC o bien como Δ^1 -THC, dependiendo de si el sistema de numeración se basa en el uso para compuestos de pirano o monoterpenoides, respectivamente (Agurell et al., eds. *The Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic, and Therapeutic Aspects*: Nueva York, *Academic Press* (1984); Agurell et al., *Pharmacol. Rev* 38(1):21-43 (1986); Mechoulam ed., *Marijuana: Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects*, Nueva York: *Academic Press* (1973); Mechoulam, *Pharmacol Biochem Behav* 40(3):461-464 (1991)).

[0004] En particular, el (-)-6a,10a-trans- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (es decir, "trans(-)- Δ^9 -THC") se ha identificado como el componente responsable principalmente de los efectos antieméticos asociados al cannabis (S.E. Sallen et al., *N. Engl. J. Med.* 302: 135 (1980); A.E. Chang et al., *Cancer* 47:1746 (1981); y D. S. Poster et al., *J. Am. Med. Asso.* 245:2047 (1981)). Se ha informado de que este compuesto, es decir, el trans(-)- Δ^9 -THC, es útil como antiemético para aliviar las náuseas y los vómitos en pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer y para estimular el aumento de peso en pacientes que padecen infección por VIH sintomática (véase la patente U.S. n.º 6.703.418 B2 de Plasse).

[0005] Aunque se ha informado de que tanto el trans(-)- Δ^9 -THC (es decir, el producto natural) como su isómero óptico trans(+)- Δ^9 -THC (es decir, los enantiómeros trans(-)- y trans(+)-, respectivamente, del trans-(±)- Δ^9 -THC) son útiles para el tratamiento del dolor, el enantiómero trans(-)- Δ^9 -THC se ha identificado como el más potente de los dos enantiómeros (véase, 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); y M. Reichman et al., *Mol. Pharmacol.* 40:547 (1991)). De hecho, una publicación más reciente ha afirmado que la actividad farmacológica atribuida al trans(+)- Δ^9 -THC en informes publicados anteriores es probable que represente la presencia de niveles bajos de trans(-)- Δ^9 -THC en los materiales sometidos a prueba. De hecho, cuando está suficientemente purificado, el trans(+)- Δ^9 -THC presenta aproximadamente solo un 1 % de la actividad del enantiómero trans(-)- Δ^9 -THC (Mechoulam et al., *Pharmacol Biochem Behav* 40(3):461-464 (1991)).

[0006] El trans(-)- Δ^9 -THC purificado es un material resinoso espeso y viscoso que se ha comparado con la savia del pino y el pegamento a base de caucho. Este material es químicamente inestable a la luz,

el oxígeno, y el calor. Por consiguiente, el trans(-)- Δ^9 -THC resulta extremadamente difícil de formular y no se adapta fácilmente para su incorporación a formas de dosificación convencionales que están disponibles típicamente para otros compuestos farmacéuticos sólidos.

5 **[0007]** El trans(-)- Δ^9 -THC sintético (es decir, "dronabinol"), que lo vende actualmente como Marinol[®], Unimed Pharmaceuticals, Inc., está disponible en valores de dosificación de 2,5; 5; y 10 mg. El trans(-)- Δ^9 -THC de Marinol[®] se formula como una solución en aceite de sésamo, que se distribuye en cápsulas de gelatina. Esta forma administrada oralmente de trans(-)- Δ^9 -THC está sujeta a un metabolismo de primer paso en el hígado, se absorbe de manera relativamente lenta, y presenta un inicio retardado de la actividad farmacológica de entre media hora y dos horas. Por contraposición, la administración del material activo, trans(-)- Δ^9 -THC, por inhalación (por ejemplo, fumando) da como resultado típicamente un inicio de la actividad farmacológica antes de los 10 minutos después de la administración ("Workshop on the Medical Utility of Marijuana", (<http://www.nih.gov/news/medmarijuana/MedicalMarijuana.htm>); patente U.S. n.º 6.713.048 B2, por ejemplo, Tabla 2, y las referencias citadas en dicho documento). No obstante, a la vista de los peligros inherentes de fumar (por ejemplo, enfisema y cáncer de pulmón), así como de la composición no definida de los materiales vegetales usados para preparar cigarrillos de marihuana (véanse, por ejemplo, "Marijuana and Medicine, Assessing the Science Base", Janet E. Joy, Stanley J. Watson, Jr., y John A. Benson, Jr., Editores; Instituto de Medicina, 1999, National Academy Press, Washington D.C.), la administración de trans(-)- Δ^9 -THC fumándolo no es una opción preferida. Teniendo en cuenta estas cuestiones, la técnica está bastante repleta de intentos por proporcionar formulaciones de trans(-)- Δ^9 -THC terapéuticamente eficaces y mejoradas.

25 **[0008]** La patente U.S. n.º 6.328.992 describe un sistema de administración transdérmica para compuestos de cannabinoides, en el que el compuesto activo se formula como una mezcla que comprende un vehículo y un potenciador de la permeación. Según la patente 6.328.992, los vehículos adecuados pueden incluir caucho natural, materiales semisólidos viscoelásticos, hidrogeles, polímeros termoplásticos, elastómeros y elastómeros termoplásticos, o un aceite seleccionado del grupo consistente en aceites minerales, aceites vegetales, aceites de pescado, aceites animales, tetracloruro de carbono, soluciones etanólicas de resinas y mezclas de pirahexilo. Los potenciadores de la permeación de las formulaciones de la patente 6.328.992 incluyen surfactantes o disolventes no iónicos, por ejemplo, ésteres de glicerol, ésteres de poliglicerol, ésteres alquílicos de ácidos grasos, ésteres de sorbitán hexoxilados, hexoxilatos de alcohol, hexoxilatos de lanolina, ésteres metílicos grasos hexoxilados y alcanolamidas.

35 **[0009]** La patente U.S. n.º 6.383.513 describe una composición cannabinoide para administración nasal. El material activo de la patente 6.383.513 se formula en un "sistema de administración bifásico", tal como una emulsión de aceite en agua. El sistema de administración bifásico se prepara combinando el fármaco con un aceite y un emulsionante para proporcionar una fase oleosa, que a continuación se mezcla vigorosamente 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 ricino, aceite de semilla de algodón, o aceite de soja, mientras que el emulsionante puede ser, por ejemplo, un copolímero en bloque de polioxietileno. La patente 6.383.513 describe también la formación de "complejos anfitrión-huésped" que comprenden un cannabinoide y un agente solubilizante tal como ciclodextrina, en los cuales el fármaco está contenido dentro de una cavidad en el agente solubilizante. Según la patente 6.383.513, dichos complejos anfitrión-huésped se pueden secar por congelación para proporcionar un material en polvo que se puede incorporar a las emulsiones descritas, o que se puede administrar usando un dispositivo insuflador.

45 **[0010]** La patente U.S. n.º 6.713.048 describe un inhalador de dosis medida de solución de Δ^9 -THC que contiene una composición que comprende un propulsor de hidrofluoroalcano y Δ^9 -THC. Los propulsores adecuados incluyen 1,1,1,2-tetrafluoroetano y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Adicionalmente, las formulaciones de la patente 6.713.048 pueden incluir un disolvente orgánico, por ejemplo, etanol, para solubilizar el Δ^9 -THC. El Δ^9 -THC de la patente 6.713.048 se describe como la sustancia farmacológica resinosa, no ionizada, farmacéuticamente pura, (6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol.

55 **[0011]** La patente U.S. n.º 6.730.330 B2 describe una formulación farmacéutica para administración transmucosal, que comprende tetrahidrocannabinol, cannabidiol, y un solubilizante de cannabinoides "auto-emulsionante" tal como monooleato de glicerol, monoestearato de glicerol, triglicérido de cadena media, aceite de ricino polietoxilado, éter alquílico de polioxietileno, éter de polioxietileno, éster de ácido graso de polioxietileno, estearato de polioxietileno, o un éster de sorbitán.

[0012] La patente U.S. n.º 6.747.058 describe una composición para terapia por inhalación, en la que el Δ^9 -THC se formula en un disolvente semiacuoso que comprende una relación volumétrica "seleccionada juiciosamente" de alcohol, agua y un glicol farmacéuticamente aceptable, tal como 35:10:55 (v/v) etanol:agua:propilenglicol.

60 **[0013]** La solicitud de patente publicada U.S. n.º 2003/0229027 A1 describe una formulación en la que una composición cannabinoide se incorpora en un cristal de azúcar o un cristal de alcohol de azúcar.

Según la publicación 2003/0229027, un compuesto cannabinoide natural se disuelve en un disolvente orgánico hidrosoluble mientras que el azúcar se disuelve en agua. Las dos soluciones se combinan para formar una mezcla, que a continuación se seca por congelación, se seca por atomización, se seca al vacío, o se seca a partir de un fluido supercrítico. El secado por congelación proporciona una torta porosa que, según la publicación 2003/0229027, se puede procesar para obtener un polvo que se podría usar para formación de comprimidos o para administración pulmonar.

[0014] La solicitud de patente publicada U.S. n.º 2004/0034108 A1 describe formulaciones farmacéuticas que comprenden un cannabinoide, un disolvente, y un co-disolvente, las cuales son útiles para su administración usando un pulverizador con bomba. Los disolventes útiles descritos en la publicación 2004/0034108 incluyen alcoholes C₁-C₄, incluyendo etanol, que es el disolvente preferido. Los co-disolventes incluyen glicoles, por ejemplo, propilenglicol, así como alcoholes de azúcar, ésteres de carbonato e hidrocarburos clorados. La publicación 2004/0034108 hace notar que, para obtener el tamaño deseado de las partículas apropiado para su administración como aerosol usando un pulverizador con bomba, la viscosidad de las formulaciones dadas a conocer es crítica, y por consiguiente, el intervalo de trabajo de disolvente:co-disolvente es bastante estrecho.

[0015] La solicitud de patente publicada U.S. n.º 2004/0138293 A1 describe una composición que comprende una solución o suspensión de tetrahidrocannabinol y cannabidiol. Los vehículos de suspensión o disolventes lipófilos adecuados descritos por la publicación 2004/0138293 incluyen triglicéridos de cadena media y/o corta, glicéridos parciales de cadena media, alcoholes grasos polietoxilados, ácidos grasos polietoxilados, glicéridos parciales o triglicéridos de ácidos grasos polietoxilados, ésteres de ácidos grasos con alcoholes de bajo peso molecular, ésteres parciales de sorbitán con ácidos grasos, ésteres parciales polietoxilados de sorbitán con ácidos grasos, ésteres parciales de azúcares o azúcares oligoméricos con ácidos grasos, polietilenglicoles, y mezclas de los mismos, así como mezclas de dichos compuestos con grasas, aceites y/o ceras o glicoles o suspensiones en mezclas de lecitinas y/o aceites y/o ceras. En la realización descrita en la solicitud 2004/0138293, una mezcla de tetrahidrocannabinol y cannabidiol se adoptó en una mezcla de mono- y di-glicéridos de cadena media de ácidos grasos C₈-C₁₂ y la solución obtenida se distribuyó en cápsulas de gelatina blanda.

[0016] La solicitud de patente publicada U.S. n.º 2004/0229939 A1 describe una formulación sublingual que comprende tetrahidrocannabinol, etanol y un excipiente. Según la publicación 2004/0229939, dichas formulaciones pueden comprender tetrahidrocannabinol y etanol, así como, en ciertas realizaciones, uno o más de los siguientes: celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio, sílice ahumada, manitol, sacarosa, lactosa, sorbitol, lactitol, xilitol, bicarbonato sódico, carbonato sódico, ácido cítrico, ácido tartárico, y un surfactante hidrosoluble. En una realización particular, se disolvió tetrahidrocannabinol en etanol y la solución resultante se combinó con manitol para proporcionar una mezcla granular. Se adicionaron excipientes sólidos adicionales a la mezcla granular, que a continuación se secó para formar un polvo que se podía presionar para obtener comprimidos.

[0017] Tal como se indica en la técnica, resulta difícil formular composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden trans(-)- Δ^9 -THC, teniendo en cuenta la naturaleza viscosa, espesa, de dicho material y su sensibilidad al oxígeno, la luz, y el calor. Por consiguiente, incluso en aquellos casos indicados anteriormente, las formulaciones de trans(-)- Δ^9 -THC son en general inestables y presentan con frecuencia una vida de almacenamiento relativamente reducida y/o se deben almacenar a una temperatura baja (véanse, por ejemplo, los documentos US2003/0229027 y WO 02/096899).

[0018] Por consiguiente, teniendo en cuenta el potencial terapéutico del trans(-)- Δ^9 -THC y a la luz de las dificultades asociadas a su formulación, es evidente que existe una necesidad insatisfecha y largamente buscada de un ingrediente farmacéutico activo, estable y mejorado de cannabinoide, que se pueda usar para preparar formas de dosificación mejoradas de THC para su administración a pacientes que padecen una Afección que se puede mejorar, tratar, o prevenir con trans(-)- Δ^9 -THC.

[0019] La mención de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no es una admisión de que dicha referencia constituye técnica anterior con respecto a la solicitud.

3. Sumario de la invención

[0020] La presente invención proporciona una composición que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol en forma cristalina para ser usada como medicamento. El alcance de las reivindicaciones independientes define el alcance de protección. En ciertas realizaciones de la composición, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino comprende trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol. En otras realizaciones de la composición, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino consta esencialmente de trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol. En una realización particular, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino comprende por lo menos el 95 % en peso de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol basado en una cantidad total de cannabinoides en la composición. En otros aspectos, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino

[0021] comprende por lo menos el 98 % en peso, por lo menos el 99 %, por lo menos el 99,5 % ó por lo menos el 99,9 % en peso, de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol basado en la cantidad total de cannabinoides en la composición.

5 **[0022]** En otras realizaciones de la composición, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino tiene una relación molar de trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol con respecto a trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol dentro de un intervalo de entre 0,8:1,2 y 1,2:0,08, o entre 0,9:1,1 y 1,1:0,9, ó entre 0,95:1,05 y 1,05:0,95. En una realización específica, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino tiene una relación molar del trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol con respecto al trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de 1:1.

10 **[0023]** La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol en forma cristalina y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso como medicamento. En una realización preferida, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino está presente en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz.

15 **[0024]** La presente invención proporciona además una forma de dosificación que comprende una composición farmacéutica de la presente invención formulada en una forma de dosificación útil para su administración a un mamífero, y particularmente un paciente humano. La forma de dosificación se puede adaptar para administración oral, administración transmucosal, administración transdérmica, administración intratecal, administración parenteral o administración por inhalación. En un aspecto particular de esta realización, la forma de dosificación es una forma de dosificación unitaria. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación de la presente invención comprende una cantidad de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino dentro de un intervalo de entre 0,05 mg y 200 mg, o entre 0,1 mg y 100 mg; o entre 0,5 mg y 75 mg; o entre 2 mg y 50 mg; o entre 5 mg y 25 mg. En realizaciones específicas, la forma de dosificación de la presente invención comprende 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg ó 200 mg de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino.

25 **[0025]** Las composiciones y formas de dosificación antes mencionadas se formulan con trans(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino y pueden comprender trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino en el momento de la administración.

30 **[0026]** La presente invención se refiere también a composiciones para administrar trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol a un paciente que lo necesite, lo cual comprende mezclar una cantidad eficaz de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino y un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar una composición adecuada para su administración al paciente. En un aspecto de esta realización, la composición está en forma de una emulsión, gel, o suspensión. En otro aspecto de esta realización, la mezcla y la administración son llevadas a cabo por el paciente, y, en ciertas realizaciones, la administración se lleva a cabo inmediatamente después de mezclar el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino y un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar la composición.

35 **[0027]** En ciertas realizaciones, las composiciones y formas de dosificación de la presente invención comprenden o se formulan con trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino preparado mediante un proceso que comprende dejar que el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalicen juntos. En una realización no limitativa, el proceso comprende dejar que trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalicen juntos desde una primera composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y un disolvente orgánico no polar para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino. La primera composición se puede obtener mediante cualquier proceso conocido en la técnica. Por ejemplo, la primera composición se puede obtener: (a) formando una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol; (b) separando el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la fase alcohólico-cáustica; y (c) haciendo entrar en contacto el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la etapa (b), con un disolvente orgánico no polar para formar la primera composición.

50 **[0028]** Alternativamente, la primera composición se puede obtener: (a) formando una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol; (b) separando el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la fase alcohólico-cáustica; y (c) haciendo entrar en contacto el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la etapa (b) con trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y un disolvente orgánico no polar para formar la primera composición.

55 **[0029]** Alternativamente, la primera composición se puede obtener: (a) formando una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol; (b) separando el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la fase alcohólico-cáustica; y (c) haciendo entrar en contacto el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la etapa (b) con trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y un disolvente orgánico no polar para formar la primera composición.

60 **[0030]** En otras realizaciones, las composiciones y formas de dosificación de la presente invención

comprenden o se formulan con trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, habiéndose preparado dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino mediante un proceso que comprende dejar que trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalicen juntos desde una primera composición orgánica que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y un disolvente orgánico no polar, para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino. La primera composición orgánica se puede obtener mediante cualquier proceso conocido en la técnica. Por ejemplo, en una realización, la primera composición orgánica se puede obtener: (a) formando una primera composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica que comprende un primer disolvente orgánico inmiscible en agua, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, (b) separando la fase alcohólico-cáustica y haciendo entrar en contacto la fase alcohólico-cáustica separada con ácido para proporcionar una fase alcohólica tratada con ácido, (c) haciendo entrar en contacto la fase alcohólica tratada con ácido con un segundo disolvente orgánico inmiscible en agua para formar una segunda composición bifásica que comprende (i) una segunda fase orgánica que comprende Δ^9 -THC, y (ii) una fase alcohólica tratada con ácido, (d) haciendo entrar en contacto la segunda fase orgánica separada, de la etapa (c) con un disolvente orgánico no polar para formar la primera composición orgánica que comprende Δ^9 -THC.

[0031] Alternativamente, se puede preparar trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino mediante un proceso que comprende dejar que trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalicen juntos desde una segunda composición orgánica que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y un disolvente orgánico no polar, para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino. La segunda composición orgánica se puede obtener: (a) formando una primera composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica que comprende un primer disolvente orgánico inmiscible en agua, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, (b) haciendo entrar en contacto la fase alcohólico-cáustica separada con ácido para proporcionar una fase alcohólica tratada con ácido, (c) haciendo entrar en contacto la fase alcohólica tratada con ácido con un segundo disolvente orgánico inmiscible en agua para formar una segunda composición bifásica que comprende (i) una segunda fase orgánica que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y (ii) una fase alcohólica tratada con ácido, (d) adicionando trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol a la segunda fase orgánica separada, de la etapa (c), preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,75 y aproximadamente 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(-)- Δ^9 -THC, y (e) haciendo entrar en contacto la segunda fase orgánica de la etapa (d) con un disolvente orgánico no polar para formar la segunda composición orgánica que comprende Δ^9 -THC.

[0032] Alternativamente, la segunda composición orgánica se puede obtener: (a) formando una primera composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica que comprende un primer disolvente orgánico inmiscible en agua, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol; (b) haciendo entrar en contacto la fase alcohólico-cáustica separada con ácido para proporcionar una fase alcohólica tratada con ácido, (c) haciendo entrar en contacto la fase alcohólica tratada con ácido con un segundo disolvente orgánico inmiscible en agua para formar una segunda composición bifásica que comprende (i) una segunda fase orgánica que comprende trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y (ii) una fase alcohólica tratada con ácido, (d) adicionando trans-(-)- Δ^9 -THC a la segunda fase orgánica separada, de la etapa (c), preferentemente en una cantidad de entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC, y (e) haciendo entrar en contacto la segunda fase orgánica de la etapa (d) con un disolvente orgánico no polar para formar la segunda composición orgánica que comprende Δ^9 -THC.

[0033] El trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol preparado según se describe en el presente documento se puede recrystalizar una o más veces según los métodos dados a conocer, para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino de una pureza deseada de por lo menos el 95 %, por lo menos el 98 %, por lo menos el 99 %, por lo menos el 99,5 % o por lo menos el 99,9 % en peso.

[0034] La presente invención proporciona además compuestos para ser usados en el tratamiento de una Afección, que comprenden administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención. En varios aspectos de esta realización, la Afección se selecciona del grupo consistente en dolor, emesis, pérdida de apetito, y pérdida de peso. En otros aspectos de esta realización, la Afección se selecciona del grupo consistente en caquexia, náuseas y vómitos (tales como los que suceden a una terapia contra el cáncer), glaucoma, neuralgia, dolor somático, dolor crónico, dolor neuropático, inflamación, trastornos neurológicos, espasticidad muscular (tal como la asociada a lesiones de la médula espinal y esclerosis múltiple), un trastorno del movimiento (tal como distonía, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, y síndrome de Tourette), cefalea migrañosa, epilepsia, y enfermedad de Alzheimer. En otra realización, la Afección es aterosclerosis. En una realización adicional, la Afección es trauma neurológico o ictus.

[0035] En ciertas realizaciones, la composición se formula como una forma de dosificación, o preferentemente como una forma de dosificación unitaria. En ciertos aspectos de esta realización, el vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable es un polvo u otro material sólido. En otra realización específica no limitativa, la forma de dosificación está en polvo u otra forma seca. En un aspecto adicional

de esta realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona para proporcionar una forma de dosificación cannabinoide que es una suspensión.

[0036] La presente invención proporciona además composiciones adaptadas para la administración pulmonar de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol en forma cristalina, a un mamífero. En una realización, la composición cannabinoide se deposita en los pulmones del mamífero por inhalación. En un aspecto de esta realización, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, opcionalmente mezclado con un excipiente farmacéuticamente aceptable, está en una forma seleccionada del grupo consistente en polvos, gránulos, micropartículas, nanopartículas, y mezclas de los mismos. En ciertos aspectos de esta realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable está también en una forma seleccionada del grupo consistente en polvos, gránulos, micropartículas, nanopartículas, y mezclas de los mismos. En otros aspectos de esta realización, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino comprende por lo menos un 95 %, por lo menos un 98 %, por lo menos un 99 %, o por lo menos un 99,5 % en peso de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol sobre la base de la cantidad total de cannabinoides en la composición. En un aspecto adicional de esta realización, el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino se administra a los pulmones del mamífero usando un dispositivo mecánico adecuado para administración pulmonar y capaz de depositar el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino en los pulmones del mamífero. El dispositivo mecánico se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en un inhalador de polvo, un inhalador de dosis unitaria, un inhalador de dosis medida, un nebulizador, y un pulverizador con bomba.

[0037] La presente invención proporciona además composiciones adaptadas para la administración oral de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino a un mamífero.

[0038] La forma de dosificación oral de la presente invención se puede adaptar para liberación inmediata usando una tecnología convencional de formulación farmacéutica. Alternativamente, la forma de dosificación oral se puede adaptar para liberación controlada. En ciertas realizaciones, la formulación de liberación controlada comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino y un material de liberación controlada. El material de liberación controlada se puede seleccionar del grupo consistente en polímeros hidrófobos, polímeros hidrófilos, gomas, materiales derivados de proteínas, ceras, gomas laca, y similares, así como mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, la formulación de liberación controlada proporciona liberación sostenida y es adecuada, por ejemplo, para una dosificación de 8 horas, 12 horas ó 24 horas en un paciente humano. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral de liberación controlada, después de su administración a un paciente humano, puede proporcionar una relación C_{24}/C_{max} de entre aproximadamente 0,55 y aproximadamente 0,85, y un efecto terapéutico durante por lo menos aproximadamente 24 horas. En un aspecto específico de esta realización, la C_{max} es una concentración de umbral subsicotrópico.

[0039] En una realización particular, la forma de dosificación oral de liberación controlada adecuada para una dosificación de 24 horas en un paciente humano comprende una matriz farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino y un material de liberación controlada, en el que la matriz comprende una pluralidad de matrices multipartícula. En varios aspectos de esta realización, las matrices multipartícula se presionan obteniendo un comprimido, o se disponen en una cápsula farmacéuticamente aceptable, o se disponen dentro de una suspensión farmacéuticamente aceptable.

[0040] La presente invención proporciona además un proceso para preparar una forma de dosificación de liberación controlada, oralmente disponible, sólida, comprendiendo dicho proceso la etapa de incorporar una cantidad terapéuticamente eficaz de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino en un material apropiado de liberación controlada. Dicho material de liberación controlada se puede seleccionar del grupo consistente en polímeros hidrófobos, polímeros hidrófilos, gomas, materiales derivados de proteínas, ceras, gomas laca, y similares, así como mezclas de los mismos, formando una formulación matricial de liberación controlada. En una realización particular, dicha forma de dosificación después de su administración oral a un paciente humano, proporciona una relación C_{24}/C_{max} de entre aproximadamente 0,55 y aproximadamente 0,85, y un efecto terapéutico durante por lo menos aproximadamente 24 horas.

[0041] La presente invención proporciona además métodos y composiciones adaptados para la administración transmucosal o transdérmica de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino a un mamífero.

[0042] La presente invención se puede entender más detalladamente en referencia a la siguiente descripción detallada y los ejemplos ilustrativos.

4. Breve descripción de los dibujos

[0043]

La FIG. 1 es una ilustración gráfica del patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido tras el análisis de una muestra de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino preparado según los métodos de la invención.

La FIG. 2 es una ilustración gráfica del cromatograma de HPLC obtenido tras el análisis de una

muestra de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino preparado según los métodos de la invención.

La FIG. 3 es una ilustración gráfica de los datos obtenidos a partir de un análisis por calorimetría diferencial de barrido de trans-(±)- Δ^9 -THC preparado según los métodos de la invención.

5 La FIG. 4 es una ilustración gráfica de los datos obtenidos a partir de un análisis termogravimétrico de una muestra de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino preparado según los métodos de la invención.

Las FIGS. 5A-5B representan el espectro infrarrojo de Transformada de Fourier obtenido tras el análisis de una muestra de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino preparado según los métodos de la invención. La FIG. 5A representa el espectro entre los números de onda 500 cm^{-1} y 4.000 cm^{-1} mientras que la FIG. 5B representa el espectro entre los números de onda 600 cm^{-1} y 1.700 cm^{-1} .

10 Las FIGS. 6A a 6D representan el espectro de ^1H NMR obtenido tras el análisis de una muestra de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino preparado según los métodos de la invención.

La FIG. 6A representa el espectro de ^1H NMR entre 0 y 10 ppm; la FIG. 6B representa el espectro de ^1H NMR entre 4,6 y 6,4 ppm; la FIG. 6C representa el espectro de ^1H NMR entre 1,8 y 3,3 ppm; y la FIG. 6D representa el espectro de ^1H NMR entre 0,8 y 3,3 ppm.

15 Las FIGS. 7A a 7D representan el espectro de ^{13}C NMR obtenido tras el análisis de una muestra de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino preparado según los métodos de la invención.

La FIG. 6A representa el espectro de ^{13}C NMR entre 0 y 180 ppm; la FIG. 6B representa el espectro de ^{13}C NMR entre 105 y 155 ppm; la FIG. 6C representa el espectro de ^{13}C NMR entre 10 y 50 ppm; y la FIG. 6D representa el espectro de ^{13}C NMR entre 72 y 82 ppm.

20 **5. Descripción detallada de la invención**

[0044] El ingrediente farmacéutico cannabinoide activo dado a conocer en el presente documento comprende trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino altamente purificado para ser usado como medicamento. En comparación con el enantiómero puro (es decir, trans-(-)- Δ^9 -THC), el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención es menos sensible al oxígeno, a la luz, y el calor. Consecuentemente, las composiciones y formas de dosificación para ser usadas como medicamento de la presente invención presentan una estabilidad sustancialmente mejorada con respecto a composiciones y formas de dosificación conocidas que comprenden el enantiómero purificado, trans-(-)- Δ^9 -THC. Por ejemplo, muestras de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, purificado, según la presente invención, se mantuvieron durante tres días a temperatura ambiente en presencia de aire y la iluminación de laboratorio se mantuvo blanca. Por otra parte, puesto que el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino es un material sólido cristalino, es susceptible de formularse según métodos dados a conocer en la técnica considerando esta exposición.

[0045] Por consiguiente, el ingrediente farmacéutico cannabinoide activo dado a conocer en el presente documento es fácilmente adaptable a la preparación de formas de dosificación mejoradas, tales como aquellas que proporcionan una liberación inmediata del agente activo, así como aquellas que proporcionan liberación controlada del agente activo. Por otra parte, las formas de dosificación mejoradas de la presente invención que comprenden trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino pueden reducir la variabilidad entre pacientes en respuestas fisiológicas y/o sicotrópicas tras la administración de trans-(-)- Δ^9 -THC según se publica en la técnica.

[0046] La preparación de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino para ser usado como un ingrediente farmacéutico activo (o "API") en la forma de dosificación mejorada de la presente invención se puede lograr, entre otros, según los métodos dados a conocer en el presente documento así como en la solicitud provisional U.S. de propiedad conjunta n.º de serie 60/630.556, que se incorpora a la presente en su totalidad a título de referencia. Por ejemplo, el API de la presente invención se puede aislar cristalizando trans-(±)- Δ^9 -THC a partir de una composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC, y un disolvente orgánico no polar según los métodos dados a conocer en el presente documento, así como aquellos dados a conocer en la solicitud provisional U.S. n.º de serie 60/630.556.

[0047] Sin pretender quedar limitado por la teoría, el presente inventor cree que las impurezas cannabinoides típicamente presentes en composiciones de Δ^9 -THC se eliminan de forma sustancial, si no completamente, cuando se deja que trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC formen trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino. Por consiguiente, en una realización, el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención comprende por lo menos un 95 %, por lo menos un 98 %, por lo menos un 99 %, por lo menos un 99,5 %, o por lo menos un 99,9 % en peso de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino sobre la base de la cantidad total de cannabinoides.

[0048] En un planteamiento para la preparación de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino usado en las formas de dosificación mejoradas de la presente invención, se preparan por separado trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC y los mismos a continuación se combinan entre sí en presencia de un disolvente no polar para

proporcionar una composición a partir de la cual se puede aislar trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino. El trans-(-)-Δ⁹-THC es un producto natural que se puede aislar a partir de la planta *Cannabis sativa* según métodos descritos en la técnica. En otro planteamiento, cada uno de los enantiómeros, es decir, trans-(-)-Δ⁹-THC y trans-(+)-Δ⁹-THC, se prepara por separado mediante síntesis química o bien según métodos descritos en el presente documento, o bien según los métodos dados a conocer en la solicitud provisional U.S. n.º de serie 60/630.556, o bien según métodos dados a conocer en la técnica. Alternativamente, se pueden obtener preparaciones tanto de trans-(-)-Δ⁹-THC como de trans-(+)-Δ⁹-THC mediante fraccionamiento de una mezcla que comprende ambos enantiómeros tal como, por ejemplo, mediante el método dado a conocer en la solicitud provisional U.S. n.º de serie 60/630.556, o según métodos que se dan a conocer posteriormente. A continuación, los enantiómeros se pueden combinar entre sí en presencia de un disolvente no polar para proporcionar una composición a partir de la cual se puede aislar trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino.

[0049] Todavía en otro planteamiento, se sintetiza trans-(±)-Δ⁹-THC como una mezcla que comprende tanto trans-(-)-Δ⁹-THC como trans-(+)-Δ⁹-THC, según métodos descrito en el presente documento, o según los métodos dados a conocer en la solicitud provisional U.S. n.º de serie 60/630.556, o según métodos dados a conocer en la técnica. A continuación, la mezcla que comprende tanto trans-(-)-Δ⁹-THC como trans-(+)-Δ⁹-THC se hace entrar en contacto con un disolvente no polar para proporcionar una composición a partir de la cual se puede aislar trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino.

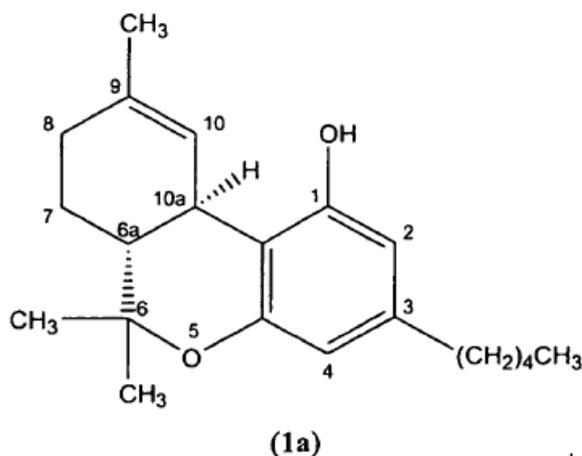
[0050] El trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino, que se prepara según se da a conocer en el presente documento o según se da a conocer en la solicitud provisional U.S. n.º de serie 60/630.556, es un material cristalino sólido que es por lo menos un 95 % en peso, por lo menos un 98 % en peso, por lo menos un 99 % en peso, por lo menos un 99,5 % o por lo menos un 99,9 % en peso de trans-(±)-Δ⁹-THC sobre la base de la cantidad total de cannabinoides. Este material sólido se puede granular y micronizar fácilmente para proporcionar materiales en partículas y polvos para su uso, por ejemplo, en inhaladores de dosis medida, o para administración transdérmica, transmucosal, parenteral u oral. En particular, formulaciones para administración oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, píldoras, o partículas encapsuladas o suspensiones, se pueden fabricar como formulaciones de liberación inmediata o de liberación controlada (por ejemplo, liberación sostenida).

[0051] Las formulaciones orales de la presente invención pueden comprender además uno o más agentes adversos que se pueden adaptar para ser liberados al producirse una manipulación indebida de la forma de dosificación con el fin de, por ejemplo, disminuir o eliminar la actividad farmacológica del trans-(-)-Δ⁹-THC y/o el trans-(+)-Δ⁹-THC, para disuadir de la administración de la formulación mediante una vía diferente a la administración oral. Entre los ejemplos ilustrativos de dichos agentes se incluyen, entre otros, el antagonista del CB1, SR 141716 A (véase, por ejemplo, J. Biol. Chem. 271(12): 6941-46, de Shire et al. (1996)) y el antagonista del CB2 SR 144528 (véase, por ejemplo, J. Pharmacol. Exp. Ther. 284(2):644-50, de Shire et al. (1998)).

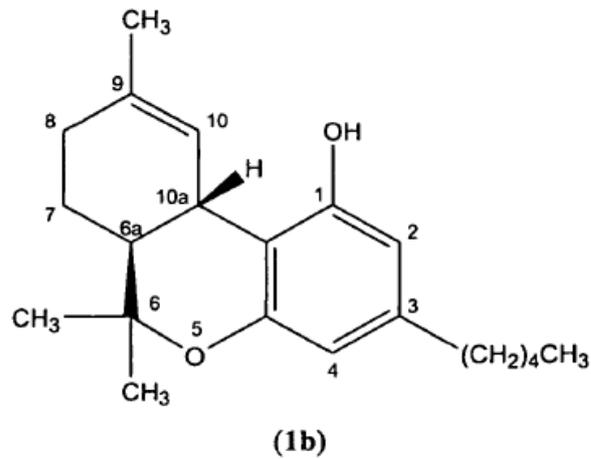
5.1. Definiciones

[0052] Tal como se usa en el presente documento, el término genérico "Δ⁹-THC" se puede referir a trans-(-)-Δ⁹-THC; trans-(+)-Δ⁹-THC; trans-(±)-Δ⁹-THC; o cualquier mezcla de los mismos.

[0053] El trans-(-)-Δ⁹-THC tiene la estructura de fórmula (1a):

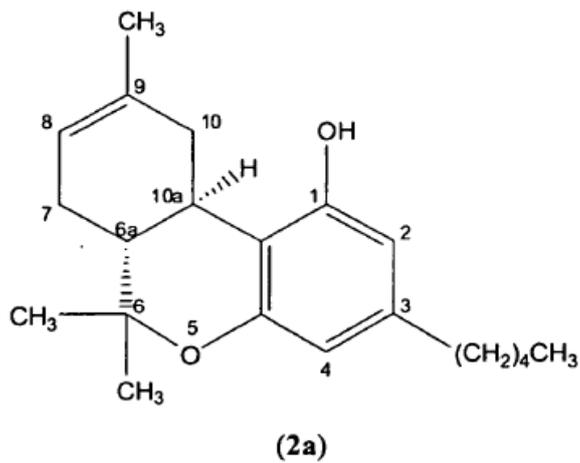


[0054] El trans-(+)- Δ^9 -THC tiene la estructura de (1b):

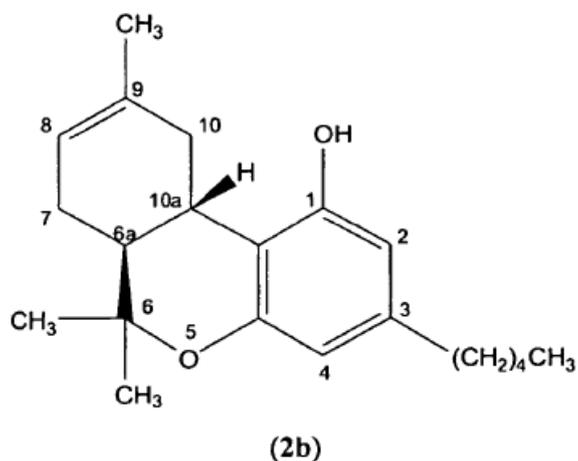


5 [0055] Tal como se usa en el presente documento, el término genérico " Δ^8 -THC" se puede referir a (-)- Δ^8 -THC; (+)- Δ^8 -THC; trans-(\pm)- Δ^8 -THC; o cualquier mezcla de los mismos.

[0056] El (-)- Δ^8 -THC tiene la estructura de fórmula (2a):



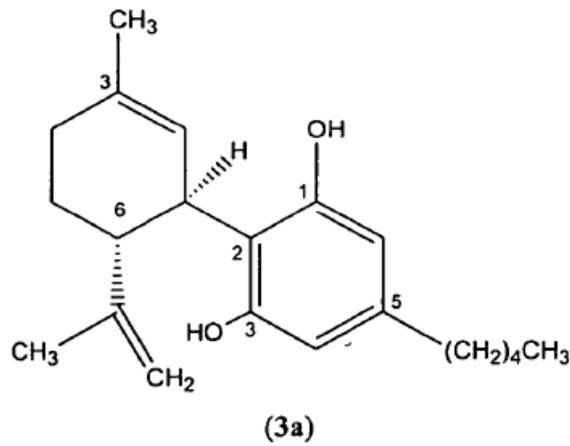
10 [0057] El (+)- Δ^8 -THC tiene la estructura de (2b):



[0058] Tal como se usa en el presente documento, el término genérico "CBD" se puede referir a (-)-

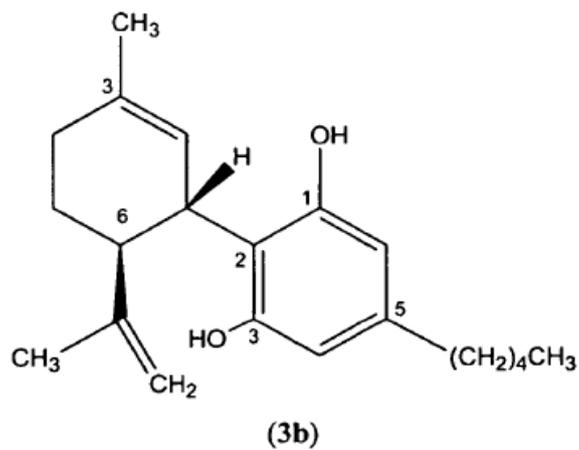
CBD; (+)-CBD; (±)-CBD; o cualquier mezcla de los mismos.

[0059] El (-)-CBD tiene la estructura de fórmula (3a):



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

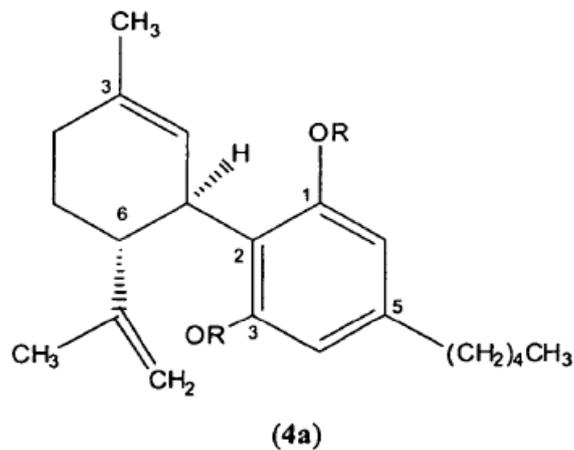
5



[0060] Tal como se usa en el presente documento, el término genérico "CBD-bis-1,3

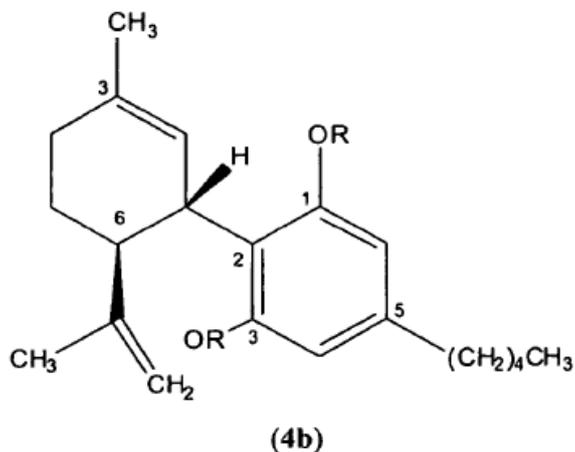
10 (3,5-dinitrobenzoato)" se puede referir a (-)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato); (+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato); (±)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato); o cualquier mezcla de los mismos.

[0061] El (-)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato) tiene la estructura de fórmula (4a):



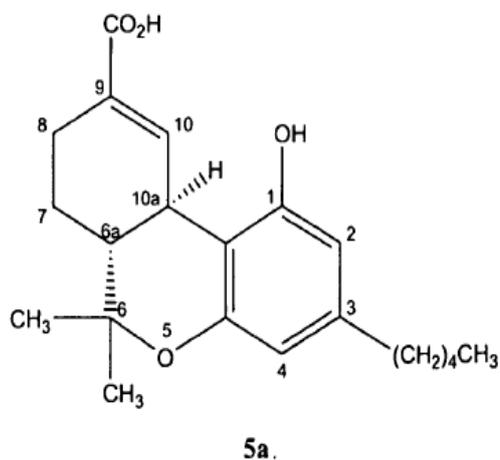
en donde R es $-\text{C}(\text{O})(3,5\text{-C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2)$.

[0062] El (+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato) tiene la estructura de fórmula (4b):

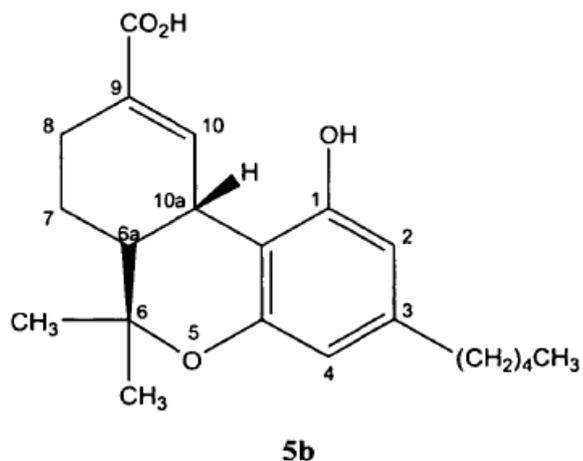


5 en donde R es $-\text{C}(\text{O})(3,5\text{-C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2)$.

[0063] Tal como se usa en el presente documento, el término genérico “ácido trans- Δ^9 -THC carboxílico” se puede referir a ácido trans-(-)- Δ^9 -THC carboxílico; ácido trans-(+)- Δ^9 -THC carboxílico; ácido trans-(\pm)- Δ^9 -THC carboxílico; o cualquier mezcla de los mismos. El ácido trans-(-)- Δ^9 -THC carboxílico tiene la estructura de fórmula (5a):



10 [0064] El ácido trans-(+)- Δ^9 -THC carboxílico tiene la estructura de fórmula (5b):



[0065] El término “haluro” se refiere a fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

[0066] El término “-halo” significa -F, -Cl, -Br ó -I.

5 **[0067]** El término “-(C₁-C₄)alquilo” significa un hidrocarburo ramificado o de cadena lineal saturado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Entre los (C₁-C₄)alquilos de cadena lineal saturados representativos se encuentran -metilo, -etilo, -n-propilo, y -n-butilo. Entre los -(C₁-C₄)alquilos ramificados saturados representativos se encuentran -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, y -tert butilo.

10 **[0068]** La expresión “disolvente orgánico anhidro”, a no ser que se defina de otra manera en el presente documento, significa un disolvente orgánico que tiene una cantidad de agua que es menor que aproximadamente el 0,01 % en peso de la cantidad total de agua y disolvente orgánico.

15 **[0069]** El término “cannabinoides” se refiere a Δ^9 -THC que incluye trans- Δ^9 -THC y cis- Δ^9 -THC; isómeros estructurales del Δ^9 -THC que tienen una fórmula molecular C₂₁H₃₀O₂, incluyendo Δ^9 -THC, (-)- Δ^9 -iso-THC, y (+)- Δ^8 -iso-THC; cannabinoles e isómeros estructurales de cannabinoles que tienen una fórmula molecular de C₂₁H₂₈O₂; ácido Δ^9 -THC-carboxílico; precursores del Δ^9 -THC que incluyen 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.

20 **[0070]** A no ser que en el presente documento se especifique lo contrario, la expresión “impurezas cannabinoides” significa cannabinoides diferentes a trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC o (+)- Δ^9 -THC. A no ser que se especifique lo contrario en el presente documento, la expresión genérica “ácido Δ^9 -THC-carboxílico” significa ácido (-)- Δ^9 -THC-carboxílico, ácido (+)- Δ^9 -THC-carboxílico, o ácido (\pm)- Δ^9 -THC-carboxílico.

25 **[0071]** Tal como se usa en el presente documento, la expresión “trans-(\pm)- Δ^9 -THC cristalino” significa una forma cristalina, sólida del Δ^9 -THC, que comprende trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC y que tiene una cantidad de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC que es por lo menos el 95 %, por lo menos el 98 %, por lo menos el 99 %, por lo menos el 99,5 % o por lo menos el 99,9 % en peso sobre la base del peso total de cannabinoides. La cristalinidad del trans-(\pm)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención se puede poner de manifiesto, por ejemplo, mediante la presencia de cualquier señal(es) determinada(s) mediante difracción de rayos X en polvo. En una realización ilustrativa, no limitativa, la difracción de rayos X en polvo de trans-(\pm)- Δ^9 -THC cristalino según la presente invención proporcionará datos de difracción completamente equivalentes a los presentados en la Tabla 1 y la FIG. 1.

30 **[0072]** En una realización, el trans-(\pm)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención comprende una mezcla racémica de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC. En ciertas realizaciones de la presente invención, el trans-(\pm)- Δ^9 -THC comprende cantidades equimolares de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC. En otras realizaciones de la presente invención, el trans-(\pm)- Δ^9 -THC cristalino comprende, en peso, entre un 40 % de trans-(-)- Δ^9 -THC y un 60 % de trans-(-)- Δ^9 -THC y entre un 60 % de trans-(+)- Δ^9 -THC y un 40 % de trans-(+)- Δ^9 -THC; o entre un 45 % de trans-(-)- Δ^9 -THC y un 55 % de trans-(-)- Δ^9 -THC y entre un 55 % de trans-(+)- Δ^9 -THC y un 45 % de trans-(+)- Δ^9 -THC; o entre un 48 % de trans-(-)- Δ^9 -THC y un 52 % de trans-(-)- Δ^9 -THC y entre un 52 % de trans-(+)- Δ^9 -THC y un 48 % de trans-(+)- Δ^9 -THC; o entre un 49 % de trans-(-)- Δ^9 -THC y un 51 % de trans-(-)- Δ^9 -THC y entre un 51 % de trans-(+)- Δ^9 -THC y un 49 % de trans-(+)- Δ^9 -THC.

35 **[0073]** El trans-(\pm)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención puede ser un material polimorfo, es decir, puede existir en más de una forma cristalina identificada, por ejemplo, mediante un “grupo espacial” o “clase cristalina” particular. Tal como se usa en el presente documento, la expresión “trans-(\pm)- Δ^9 -THC cristalino” está destinada a abarcar todas estas formas cristalinas polimorfas y no pretende limitarse a ninguna forma cristalina.

40 **[0074]** Tal como se usa en el presente documento, la expresión “ingrediente farmacéutico activo”, o “API” significa cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser usada en la elaboración de un producto farmacológico (medicinal) y que, cuando se usa en la producción de un fármaco, se convierte en un ingrediente activo del producto farmacológico. Dichas sustancias están destinadas a proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, curación, mitigación, tratamiento, o prevención de la enfermedad o influir en la estructura y función del cuerpo.

45 **[0075]** La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una sal preparada a partir de un API que tiene un grupo funcional ácido tal como un grupo fenólico, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Entre las bases adecuadas se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, y litio; hidróxidos de metales alcalinos térreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoníaco y aminas orgánicas, tales como mono-, di-, o trialquilaminas no sustituidas o hidroxil-sustituidas; dicitohexilamina; tributil amina; piridina; N-metil,N-etilamina;

dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-alkil aminas de cadena corta), tales como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-*tert*-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-alkil(cadena corta)-N-(hidroxi alkil(cadena corta))-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina, o tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares.

[0076] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en el presente documento, el término “vehículo” o “excipiente” se refiere a una sustancia diferente al ingrediente farmacéutico activo (o “API”) incluido en una composición o forma de dosificación de la presente invención. Los vehículos o excipientes, cuando estén presentes, se pueden seleccionar, entre otros, de uno o más del grupo consistente en: aglutinantes, sustancias de relleno, medios auxiliares de compresión, desintegrantes, lubricantes, mejoradores de la fluxibilidad, edulcorantes, agentes colorantes, aromatizantes, conservantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, agentes filmógenos, y recubrimientos y cualesquiera combinaciones de los mismos.

[0077] Tal como se usa en el presente documento, el término “estereoisómeros” es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno del otro (diastereómeros).

[0078] La expresión “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

[0079] Los términos “enantiómero”, “enantiomérico”, y similares, se refieren a una molécula que no es superponible sobre su imagen especular y por lo tanto ópticamente activa, en donde el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen especular hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

[0080] El término “racémica” se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros, y que es ópticamente inactiva.

[0081] Tal como se usan en el presente documento, los términos “paciente” y “sujeto” se pueden usar de manera intercambiable, y significan un animal, particularmente un mamífero, incluyendo, entre otros, una vaca, un caballo, una oveja, un cerdo, un gato, un perro, un ratón, una rata, un conejo, una cobaya, etcétera, más preferentemente un primate, y de la forma más preferentemente un humano.

[0082] La expresión “liberación sostenida” se define a efectos de la presente invención como la liberación de API desde una forma de dosificación a una velocidad tal que las concentraciones en sangre (por ejemplo, plasmáticas) se mantienen dentro del intervalo terapéutico durante un periodo de tiempo de aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas o aproximadamente 24 horas. En una realización preferida, las concentraciones plasmáticas de trans-(-)- Δ^9 -THC se mantienen en un nivel subsicotrópico.

[0083] Tal como se usa en el presente documento, el término “ C_{max} ” indica la concentración plasmática máxima del API obtenida durante un intervalo de dosificación.

[0084] Tal como se usa en el presente documento, el término “ C_{24} ” indica la concentración plasmática del API a las 24 horas después de la administración.

[0085] Tal como se usa en el presente documento, la expresión “relación C_{24}/C_{max} ” se refiere a la relación de la concentración plasmática del API a las 24 horas después de la administración con respecto a la concentración plasmática máxima del API lograda dentro del intervalo de dosificación.

[0086] Tal como se usa en el presente documento, la expresión “agente adverso” significa un agente que (a) reduce o elimina uno o más efectos farmacológicos de un agente terapéutico, tal como un efecto eufórico o tóxico, o (b) provoca una reacción fisiológica no deseada, tal como emesis. En una realización, una forma de dosificación oral de la presente invención comprende una primera composición y una segunda composición, en donde la primera composición comprende trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino como API, y la segunda composición comprende un agente adverso. En ciertas realizaciones, el agente adverso se recubre con una capa que es sustancialmente insoluble en el tracto gastrointestinal. Cuando dicha forma de dosificación oral se administra oralmente a un paciente según está previsto (es decir, en una forma no manipulada indebidamente), únicamente el API de la primera composición se libera sustancialmente en el tracto gastrointestinal del paciente, y el agente adverso no se libera de forma sustancial. No obstante, si la forma de dosificación oral se manipula indebidamente de manera que el recubrimiento en la segunda composición se quiebra, entonces el agente adverso también se liberará sustancialmente al producirse la administración, reduciendo de este modo el efecto eufórico de la primera composición o provocando una reacción fisiológica no deseada.

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

[0087] El trans-(-)- Δ^9 -THC se puede extraer y purificar a partir de material vegetal de *Cannabis sativa*, así como hachís, según métodos dados a conocer en la técnica (véase, por ejemplo, WO 03/064407 A2; Turk et al. (1971) J. Pharm. Pharmac. 23: 190-195; Y. Daoni et al., J. Am. Chem. Soc. 93:217 (1971); y la patente U.S. n.º 6.365.416 B1 de Elsohly et al.). Por ejemplo, según un método publicado, se puede extraer material vegetal macerado o en polvo con un disolvente no polar tal como hexano, y el extracto resultante se puede cromatografiar en una columna de gel de sílice. Se pueden reservar fracciones seleccionadas y las mismas se pueden someter a una destilación fraccionada al vacío para proporcionar THC aproximadamente 90 % puro. Una purificación adicional que implique o bien una segunda destilación fraccionada o bien una purificación por HPLC puede proporcionar un THC sustancialmente puro (véase la patente U.S. n.º 6.365.416 B1). En otro planteamiento (J. Pharm. Pharmac. 23:190-195 (1971), de R.F. Turk et al.), se puede aislar trans-(-)- Δ^9 -THC a partir de tejido vegetal de marihuana, aunque el producto puede contener una cantidad indeterminada de precursores carboxílicos de THC. En ambos casos, los extractos vegetales pueden contener trans-(-)- Δ^9 -THC así como impurezas, tales como isómeros cannabinoides de los cuales se debe separar el compuesto deseado.

[0088] El trans-(-)- Δ^9 -THC se puede sintetizar químicamente según métodos dados a conocer en la técnica. Por ejemplo, la patente U.S. n.º 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 ácido tal como ácido *p*-toluensulfónico monohidrato ("PTSA·H₂O") o ácido trifluoroacético como un agente deshidratante en el reflujo de benceno para proporcionar (-)- Δ^8 -THC, el cual se puede convertir en trans-(-)- Δ^9 -THC mediante la adición de HCl seguida por una deshidrocloración (véase J. Am. Chem. Soc. 89:4553 (1967), de Y. Mechoulam et al.; y J. Am. Chem. Soc. 94:6159 (1972) de R. Mechoulam et al.).

[0089] La patente U.S. n.º 4.025.516 de Razdan et al. describe la reacción de una mezcla de *cis/trans* (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol con olivetol en un disolvente orgánico inerte en presencia de un exceso de un agente deshidratante no alcalino y un catalizador ácido para formar trans-(-)- Δ^9 -THC. Esta patente describe también la reacción de (-)-cannabidiol ("(-)-CBD" o "(-)-CBD anormal" ("(-)-abn-CBD")) con un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro eterdietílico ("BF₃-Et₂O") en un disolvente inerte bajo condiciones anhidras para formar trans-(-)- Δ^9 -THC (véase también el documento WO 03/070506).

[0090] R. K. Razdan et al., J. Am. Chem. Soc. 96:5860 (1974), describen la reacción de una mezcla *cis/trans* de (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol con olivetol en presencia de BF₃-Et₂O al 1 %, cloruro de metileno y sulfato de magnesio anhidro para formar trans-(-)- Δ^9 -THC.

[0091] La patente U.S. n.º 4.381.399 de Olsen et al. describe un método para separar trans-(-)- Δ^9 -THC de una mezcla sintética cruda, comprendiendo dicho método la esterificación de la mezcla cruda, el aislamiento del éster resultante de trans-(-)- Δ^9 -THC, la hidrólisis del éster, y la destilación de trans-(-)- Δ^9 -THC a presión reducida. Se dan a conocer métodos adicionales para la síntesis de Δ^9 -THC en la patente U.S. n.º 5.227.537 de Stoss et al.; en *Experientia* 31: 16 (1975) de Razdan et al.; y en la publicación PCT internacional WO 02/096899 A1.

[0092] Además de aquellos métodos que se dan a conocer en la técnica, la presente invención y la exposición de la solicitud provisional U.S. n.º de serie 60/630.556 proporcionan métodos para elaborar composiciones que comprenden por lo menos un 98 %, por lo menos un 99 %, por lo menos un 99,5 % o por lo menos un 99,9 % en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC sobre la base de la cantidad total de cannabinoides. Más específicamente, en la presente se describe un método para fraccionar trans-(±)- Δ^9 -THC, por ejemplo, trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino, en una fase estacionaria quiral con el fin de proporcionar trans-(-)- Δ^9 -THC. Sin quedar limitado por la teoría, el presente inventor cree que las impurezas cannabinoides típicamente presentes en composiciones de Δ^9 -THC se eliminan de forma sustancial o completamente cuando se deja que trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC formen trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino. De este modo, la resolución subsiguiente del trans-(±)- Δ^9 -THC obtenido a partir de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino con un disolvente eluyente en una fase estacionaria quiral proporciona una composición que comprende por lo menos un 98 % en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC sobre la base de la cantidad total de cannabinoides en la composición en la composición. De este modo, en esta realización, el trans-(-)- Δ^9 -THC, que se puede usar en la Etapa de Cristalización se puede reutilizar o "reciclar" a partir de una resolución previa de trans-(±)- Δ^9 -THC en una fase estacionaria quiral, por ejemplo, tal como se describe en la posterior Sección 4.6.

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

[0093] El trans-(+)- Δ^9 -THC, del cual no se conoce su existencia en la naturaleza, se puede realizar mediante métodos de síntesis conocidos que incluyen, entre otros, reacción de (+)- Δ^8 -THC con HCl seguida por deshidrocloración (véase J. Am. Chem. Soc. 94:6159 (1972), de R. Mechoulam et al.). Alternativamente, se puede sintetizar trans-(+)- Δ^9 -THC según otros métodos dados a conocer en la técnica (patente U.S. n.º 3.560.528 de Petrizilka; J. Am. Chem. Soc. 89:4553 (1967) de Y. Mechoulam et al.; patente U.S. n.º 4.025.516 de Razdan et al.; J. Am. Chem. Soc. 96:5860 (1974) de R. K. Razdan et al.), siempre que se use (-)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol enantioméricamente puro como reactivo que se hace reaccionar con olivetol para proporcionar el producto intermedio (es decir, cannabidiol), el cual finalmente se puede convertir en trans-(+)- Δ^9 -THC. El trans-(+)- Δ^9 -THC se puede obtener mediante métodos

descritos en la posterior Sección 6.

[0094] Además de los métodos dados a conocer en la técnica, la presente invención y la exposición de la solicitud provisional U.S. n.º de serie 60/630.556 proporcionan métodos para realizar composiciones que comprenden por lo menos un 98 %, por lo menos un 99 %, por lo menos un 99,5 % o por lo menos un 99,9 % en peso de trans-(+)- Δ^9 -THC sobre la base de la cantidad total de cannabinoides en la composición. Más específicamente, en la presente se describe un método para fraccionar trans-(±)- Δ^9 -THC, por ejemplo, trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino, en una fase estacionaria quirral con el fin de proporcionar una composición de trans-(+)- Δ^9 -THC. Sin quedar limitado por la teoría, el presente inventor cree que las impurezas cannabinoides típicamente presentes en composiciones de Δ^9 -THC se eliminan de forma sustancial o completamente cuando se deja que trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC formen trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino. De este modo, la resolución subsiguiente del trans-(±)- Δ^9 -THC obtenido a partir de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino con un disolvente eluyente en una fase estacionaria quirral proporciona una composición que comprende por lo menos un 98 %, por lo menos un 99 %, por lo menos un 99,5 % o por lo menos un 99,9 % en peso de trans-(+)- Δ^9 -THC sobre la base de la cantidad total de cannabinoides en la composición. De este modo, en esta realización, el trans-(+)- Δ^9 -THC, que se puede usar en la Etapa de Cristalización se puede reutilizar o "reciclar" a partir de una resolución previa de trans-(±)- Δ^9 -THC en una fase estacionaria quirral, por ejemplo, tal como se describe en la posterior Sección 4.6.

[0095] Se describe otro planteamiento cromatográfico para el aislamiento de formas enantioméricas de Δ^9 -THC en J. Chromatogr. A 654:53-64 (1993) de S. L. Levin et al., que describe un método para la resolución de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC a partir de una composición que comprende cantidades equimolares del trans-(-) y el trans-(+)-enantiómero. Esta separación cromatográfica se puede llevar a cabo en una columna que comprende una fase estacionaria de tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa inmovilizada en gel de sílice.

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

[0096] Mediante síntesis química directa se puede obtener una mezcla de enantiómeros que comprende tanto trans-(-)- Δ^9 -THC como trans-(+)- Δ^9 -THC. Cuando se usa dicho método de síntesis, la relación de trans-(-)- Δ^9 -THC con respecto a trans-(+)- Δ^9 -THC puede variar dependiendo de la pureza óptica de los reactivos y la elección del proceso de síntesis. De este modo, se pueden obtener trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC en cantidades aproximadamente equimolares mediante una ruta de síntesis usando reactivos racémicos. Los métodos no limitativos para preparar una mezcla de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC mediante una ruta de síntesis directa incluyen la reacción de citral y olivetol en presencia de un ácido de Lewis (véase J. Am. Chem. Soc. 94:6159 (1972), de R. Mechoulam et al.), o la hidrólisis de (±)-1-*m*-nitrobenzenosulfonato-6a, 10a-trans- Δ^9 -THC con NaOH en metanol acuoso (J. Am. Chem. Soc. 89:5934-5941 (1967), de K.E. Fahrenholtz et al.). Más específicamente, K.E. Fahrenholtz et al., J. Am. Chem. Soc. 89:5934-5941 (1967) describen la síntesis de una mezcla de *dl*- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y *dl*- Δ^8 -tetrahidrocannabinol (en una relación 74:26) tras la reacción de 9-cloro-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-benzo[c]cromen-1-ol con hidruro sódico. Esta referencia describe también la hidrólisis de (±)-1-*m*-nitrobenzenosulfonato-6a,10a-trans- Δ^9 -tetrahidrocannabinol con NaOH en metanol acuoso para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC, el cual subsiguientemente se podría cristalizar a partir de hexano en forma de cristales de color canela claro. En otro planteamiento, descrito en J. Am. Chem. Soc. 88:367 (1966), de E.G. Taylor et al., se puede hacer reaccionar citral con olivetol en etanol acidificado para formar trans-(±)- Δ^9 -THC con un rendimiento de aproximadamente el 35 %. Alternativamente, se puede obtener trans-(±)- Δ^9 -THC por métodos descritos posteriormente en la Sección 6.

5.5 Métodos para aislar trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino

[0097] Se puede obtener trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino útil en la presente invención mediante cualquier método conocido o que se desarrolle posteriormente. Por ejemplo, un método no limitativo para obtener trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino incluye la cristalización a partir de una primera composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC, y un disolvente orgánico no polar para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino, tal como se describe posteriormente.

[0098] Se pueden obtener composiciones que comprenden trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC, y trans-(±)- Δ^9 -THC útiles para purificar trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino mediante métodos descritos en las Secciones 4.2, 4.3 y 4.4 anteriores, respectivamente, así como en la Sección 6 posterior. Además de dichos métodos, en otra realización, el trans-(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC, que se pueden usar en la Etapa de Cristalización (descrita posteriormente) se pueden obtener 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 se puede hacer reaccionar con un grupo protector de fenol tal como *m*-nitrobenzenosulfonato y se puede cristalizar para proporcionar 2-*m*-nitrobenzenosulfonato-(±)- Δ^9 -THC (véase la patente U.S. n.º 3.507.885 de Fahrenholtz et al., y J. Am. Chem. Soc. 89:5934-5491 (1967) de K.E. Fahrenholtz et al.). A continuación, el 2-*m*-nitrobenzenosulfonato-(±)- Δ^9 -THC se puede desproteger, y la composición resultante que comprende trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC se puede cristalizar a partir de una composición que comprende el

trans-(-)- Δ^9 -THC, el trans-(+)- Δ^9 -THC, y un disolvente orgánico no polar para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino.

5 **[0099]** En otra realización, ciertas impurezas en el trans-(+)- Δ^9 -THC, el trans-(-)- Δ^9 -THC, y/o el trans-(±)- Δ^9 -THC se pueden eliminar según el "Método de Purificación de Δ^9 -THC" que se da a conocer posteriormente, antes del uso de dichos materiales de Δ^9 -THC en la Etapa de Cristalización. Este Método de Purificación de Δ^9 -THC incluye una "Etapa de Contacto con Cáusticos", en la que la composición de trans-(+)- Δ^9 -THC, trans-(-)- Δ^9 -THC, y/o trans-(±)- Δ^9 -THC a purificar se hace entrar en contacto con base. Esta primera etapa produce una fase alcohólico-cáustica que, en la segunda etapa del Método de Purificación de Δ^9 -THC, se hace entrar en contacto con ácido para proporcionar una fase alcohólica tratada con ácido, en la que no son solubles el trans-(+)- Δ^9 -THC y el trans-(-)- Δ^9 -THC, según cree el presente inventor.

15 **[0100]** También se puede obtener trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino dejando que trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC cristalicen a partir de una composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC y un disolvente orgánico no polar (la "Etapa de Cristalización") para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino y una fase líquida. Se pueden obtener composiciones que comprenden trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC y un disolvente orgánico no polar útiles para la Etapa de Cristalización mediante cualquier método conocido o que se desarrolle posteriormente. Por ejemplo, se puede obtener trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino haciendo entrar en contacto una cantidad adecuada de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC con un disolvente orgánico no polar. El orden y la velocidad de adición del trans-(-)- Δ^9 -THC, el trans-(+)- Δ^9 -THC y el disolvente orgánico no polar no son críticos y se pueden llevar a cabo secuencialmente o de forma sustancialmente simultánea. Como ejemplo, a un disolvente orgánico no polar se le pueden adicionar trans-(-)- Δ^9 -THC, opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico no polar, y trans-(+)- Δ^9 -THC, opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico no polar. De modo similar, se pueden mezclar trans-(+)- Δ^9 -THC en presencia de un disolvente orgánico no polar y trans-(-)- Δ^9 -THC en presencia de un disolvente orgánico no polar.

20 **[0101]** La relación de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC usados en la Etapa de Cristalización puede variar dentro de ciertos límites. En una realización, el trans-(-)- Δ^9 -THC está presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC. En otra realización, el trans-(-)- Δ^9 -THC está presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 1,1 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC. En otra realización, el trans-(-)- Δ^9 -THC está presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,95 y aproximadamente 1,05 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC. En otra realización, el trans-(-)- Δ^9 -THC está presente en una cantidad de aproximadamente 1 equivalente molar por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC.

30 **[0102]** Entre los ejemplos no limitativos de disolventes orgánicos no polares que son útiles en la Etapa de Cristalización se incluyen (C₄-C₁₀)hidrocarburos alifáticos tales como un hidrocarburo alifático de cadena lineal, un hidrocarburo alifático ramificado o un hidrocarburo alifático cíclico, tal como un butano, un pentano, un hexano, un heptano, un octano, un nonano, o un decano, o cualquier mezcla de los mismos.

40 **[0103]** En una realización, el disolvente orgánico no polar usado en la Etapa de Cristalización es un heptano de cadena lineal o cadena ramificada. En otra realización, el disolvente orgánico no polar usado en la Etapa de Cristalización es un pentano, hexano, heptano, octano o iso-octano. En una realización específica, el disolvente orgánico no polar usado en la Etapa de Cristalización es n-heptano.

45 **[0104]** La cantidad del disolvente orgánico no polar que se puede usar en la Etapa de Cristalización puede variar y dependerá, en parte, de la cantidad y el tipo de impurezas cannabinoides y de la temperatura. Típicamente, el disolvente orgánico no polar puede estar presente en una cantidad suficiente para proporcionar una mezcla que tenga una concentración de Δ^9 -THC de entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 95 %, preferentemente entre aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 75 %, más preferentemente entre aproximadamente 40 % y aproximadamente el 60 % en peso sobre la base de la cantidad total de Δ^9 -THC y el disolvente orgánico no polar.

50 **[0105]** La Etapa de Cristalización se puede llevar a cabo durante un tiempo y a una temperatura suficientes para proporcionar cristales de trans-(±)- Δ^9 -THC. Un tiempo suficiente para cristalizar trans-(±)- Δ^9 -THC puede estar entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 200 horas; o entre aproximadamente 5 horas y aproximadamente 150 horas; o entre aproximadamente 25 horas y aproximadamente 100 horas; o entre aproximadamente 30 horas y aproximadamente 75 horas.

55 **[0106]** Típicamente, un intervalo de temperaturas suficiente para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino puede estar entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 100 °C; entre aproximadamente -50 °C y aproximadamente 25 °C; entre aproximadamente -30 °C y aproximadamente 0 °C; o entre aproximadamente -25 °C y aproximadamente -15 °C.

60 **[0107]** En ciertas realizaciones, la Etapa de Cristalización se puede llevar a cabo a dos o más

temperaturas diferentes. En una realización, la composición comprende trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC y un disolvente orgánico no polar se puede preparar a una primera temperatura, por ejemplo, 20 °C o superior. Sin quedar limitado por la teoría, el presente inventor cree que la formación de la composición a una temperatura de 20 °C o superior puede hacer que aumente la solubilidad del trans-(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC en el disolvente orgánico no polar. A continuación, la temperatura de la mezcla se puede reducir a una segunda temperatura, por ejemplo, 0 °C o inferior. Sin quedar limitado por la teoría, el presente inventor cree que el mantenimiento de la mezcla a una temperatura de 0 °C inferior puede reducir la solubilidad del trans-(±)- Δ^9 -THC y promover la cristalización. Opcionalmente, la temperatura de la mezcla se puede reducir de forma adicional a, por ejemplo, entre -15 °C y -20 °C, para potenciar el proceso de cristalización de trans-(±)- Δ^9 -THC.

[0108] En una realización, trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC se disuelven en un disolvente orgánico no polar; la solución resultante se enfría a aproximadamente -15 °C; y el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino resultante se separa de la fase líquida.

[0109] La Etapa de Cristalización se puede llevar a cabo en presencia de un cristal semilla. Típicamente, el cristal semilla, cuando se use, se puede adicionar a la mezcla enfriada (por ejemplo, 0 °C o inferior) que comprende trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC y el disolvente orgánico no polar. En una realización, el cristal semilla es trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino.

[0110] El avance de la Etapa de Cristalización se puede monitorizar visualmente o usando técnicas analíticas convencionales, tales como, por ejemplo, cromatografía en capa fina ("TLC"), cromatografía líquida de alta resolución ("HPLC"), cromatografía de gases ("GC"), cromatografía gas-líquido ("GLC"), espectroscopia infrarroja ("IR"), espectroscopia Raman ("Raman") o espectroscopia de resonancia magnética nuclear ("NMR") tal como ^1H ó ^{13}C NMR.

[0111] La Etapa de Cristalización se puede llevar a cabo a presión reducida, presión atmosférica o presión elevada. En una realización específica, la Etapa de Cristalización se lleva a cabo a presión atmosférica.

[0112] Tal como se ha indicado anteriormente, se pueden eliminar ciertas impurezas de las composiciones de trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC, y/o trans-(±)- Δ^9 -THC antes de llevar a cabo la Etapa de Cristalización. Entre los métodos no limitativos para eliminar impurezas antes de llevar a cabo la Etapa de Cristalización se incluyen cromatografía en columna o extracción bajo condiciones básicas según se describe posteriormente en el presente documento.

[0113] En una realización, trans-(+)- Δ^9 -THC, trans-(-)- Δ^9 -THC, o trans-(±)- Δ^9 -THC se pueden hacer entrar en contacto con base antes de llevar a cabo la Etapa de Cristalización.

[0114] En otra realización, se pueden purificar trans-(+)- Δ^9 -THC, trans-(-)- Δ^9 -THC, o trans-(±)- Δ^9 -THC usando el "Método de Purificación de Δ^9 -THC", que comprende hacer entrar en contacto el trans-(+)- Δ^9 -THC, trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-(±)- Δ^9 -THC, respectivamente, con un primer disolvente orgánico inmiscible en agua, un alcohol miscible en agua, agua, y un hidróxido de metal alcalino (la "Etapa de Contacto con Cásticos") para formar una mezcla bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica y (ii) una fase alcohólico-cástica que comprende el trans-(+)- Δ^9 -THC, trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-(±)- Δ^9 -THC. Sin quedar limitado por la teoría, el presente inventor cree que la Etapa de Contacto con Cásticos sirve para eliminar impurezas de la fase alcohólico-cástica que contiene trans-(+)- Δ^9 -THC-, trans-(-)- Δ^9 -THC- o trans-(±)- Δ^9 -THC hacia la primera fase orgánica, impidiendo o evitando dichas impurezas, en caso contrario, que el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalice.

[0115] La cantidad de hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, KOH, LiOH ó CsOH, preferentemente NaOH o KOH, a usar en la Etapa de Contacto con Cásticos, está comprendida típicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1.000 equivalentes molares, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 equivalentes molares, o entre aproximadamente 25 y aproximadamente 55 equivalentes molares, por equivalente molar del trans-(+)- Δ^9 -THC, el trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-(±)- Δ^9 -THC.

[0116] Entre los ejemplos no limitativos de alcoholes miscibles en agua que se pueden usar en la Etapa de Contacto con Cásticos se incluyen metanol, etanol, isopropanol, o cualquier combinación de los mismos. En una realización específica, el alcohol miscible en agua es metanol.

[0117] La cantidad de alcohol miscible en agua que se puede usar en la Etapa de Contacto con Cásticos está típicamente entre aproximadamente 1 parte y aproximadamente 100 partes en peso, entre aproximadamente 1 parte y aproximadamente 25 partes en peso, o entre aproximadamente 5 partes y aproximadamente 10 partes en peso, sobre la base del peso del hidróxido de metal alcalino.

[0118] Entre los ejemplos no limitativos de un primer disolvente orgánico inmiscible en agua, útil en la Etapa de Contacto con Cásticos, se incluyen los disolventes orgánicos no polares descritos anteriormente para la Etapa de Cristalización. En una realización específica, el primer disolvente

inmiscible en agua es n-heptano.

[0119] La cantidad del primer disolvente orgánico inmiscible en agua usado en la Etapa de Contacto con Cásticos puede estar típicamente entre 1 parte y 1.000 partes en peso, entre 5 partes y 100 partes en peso, o entre 5 partes y 20 partes en peso, sobre la base del peso del Δ^9 -THC.

5 **[0120]** La Etapa de Contacto con Cásticos se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la técnica tales como, entre otros, removimiento, agitación, cascada en contracorriente, mezcla por ultrasonidos, o bombeo. La Etapa de Contacto con Cásticos también se puede llevar a cabo mediante métodos útiles para extracción líquido-líquido (véase, por ejemplo, "Extraction", en *7 Kirk-Othmer Encyc. Of Chem. Technol.* 349-381 (4^a ed. 1993), de Lo et al., que se incorpora a la presente a título de referencia).
10 La Etapa de Contacto con Cásticos se puede llevar a cabo típicamente en un periodo de tiempo de entre 0,25 horas y 50 horas, o entre 0,25 horas y 10 horas, o entre 0,25 horas y 2 horas.

[0121] La Etapa de Contacto con Cásticos se lleva a cabo típicamente en un intervalo de temperaturas de entre 0 °C y 100 °C, o entre 20 °C y 50 °C, o entre 20 °C y 30 °C.

15 **[0122]** La Etapa de Contacto con Cásticos se puede llevar a cabo a presión reducida, o a presión atmosférica (es decir, aproximadamente 1 atmósfera), o a presión elevada. En una realización específica, la Etapa de Contacto con Cásticos se lleva a cabo a presión atmosférica. El avance de la Etapa de Contacto con Cásticos se puede monitorizar usando técnicas convencionales, tales como las descritas anteriormente para la Etapa de Cristalización.

20 **[0123]** El Método de Purificación de Δ^9 -THC puede comprender además una segunda etapa en la que la fase alcohólico-cáustica se hace entrar en contacto con un ácido para proporcionar una fase alcohólica tratada con ácido. Sin quedar limitado por la teoría, el presente inventor cree que el Δ^9 -THC es inmiscible en la fase alcohólica acidificada. Entre los ejemplos no limitativos de ácidos útiles en esta segunda etapa se incluyen ácido cítrico, ácido acético, y similares. En una realización específica, el ácido es ácido cítrico.

25 **[0124]** Típicamente, el ácido se puede adicionar en una cantidad suficiente para lograr un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 9, un pH de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8, o un pH de entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8. El Método de Purificación de Δ^9 -THC puede comprender además hacer entrar en contacto la fase alcohólica tratada con ácido con un segundo disolvente orgánico inmiscible en agua para formar: (i) una segunda fase orgánica que comprende Δ^9 -THC; y (ii) una fase alcohólica tratada con ácido.

30 **[0125]** Entre los ejemplos no limitativos de segundos disolventes orgánicos inmiscibles en agua útiles para entrar en contacto con la fase alcohólica tratada con ácido con el fin de formar una segunda fase orgánica que comprende Δ^9 -THC se incluyen los disolventes orgánicos no polares descritos anteriormente para la Etapa de Cristalización. En una realización, el segundo disolvente orgánico inmiscible en agua es n-heptano. La cantidad del segundo disolvente orgánico inmiscible en agua usado típicamente puede
35 estar entre aproximadamente 1 parte y aproximadamente 1.000 partes en peso, o entre aproximadamente 1 partes y aproximadamente 50 partes en peso, o entre aproximadamente 1 parte y aproximadamente 10 partes en peso, sobre la base del peso del Δ^9 -THC. Entre los métodos útiles para hacer entrar en contacto la fase alcohólica tratada con ácido con un segundo disolvente orgánico inmiscible en agua se incluyen los descritos anteriormente para la Etapa de Contacto con Cásticos.

40 **[0126]** El Método de Purificación de Δ^9 -THC puede comprender además separar la segunda fase orgánica de la fase alcohólica tratada con ácido. Entre los métodos útiles para separar la segunda fase orgánica de la fase alcohólica tratada con ácidos se incluyen los descritos anteriormente para separar la primera fase orgánica de la fase alcohólico-cáustica. Después de la separación de la fase alcohólica tratada con ácido, la segunda fase orgánica se puede secar, por ejemplo, mediante destilación azeotrópica y/o haciendo entrar en contacto la segunda fase orgánica con un agente desecante (por
45 ejemplo, Na_2SO_4 ó MgSO_4).

[0127] El Método de Purificación de Δ^9 -THC puede comprender además la etapa de concentrar la segunda fase orgánica para formar una segunda fase orgánica concentrada que comprende Δ^9 -THC, por ejemplo, mediante destilación. La destilación se puede llevar a cabo a presión elevada, presión
50 atmosférica, o a presión reducida. En una realización, la destilación se lleva a cabo a presión atmosférica. En otra realización, la destilación se lleva a cabo a presión reducida.

[0128] El Método de Purificación de Δ^9 -THC puede comprender además hacer entrar en contacto la segunda fase orgánica concentrada con un disolvente orgánico no polar para formar una primera
55 composición orgánica que comprende Δ^9 -THC. La cantidad y el tipo de disolvente orgánico no polar pueden ser cualquiera de los descritos anteriormente en la Etapa de Cristalización para el disolvente orgánico no polar.

[0129] En una realización, el Δ^9 -THC usado en el Método de Purificación de Δ^9 -THC comprende trans-(-)- Δ^9 -THC. En otra realización, el Δ^9 -THC usado en el Método de Purificación de Δ^9 -THC comprende

trans-(+)- Δ^9 -THC. En otra realización, el trans- Δ^9 -THC usado en el Método de Purificación de Δ^9 -THC comprende tanto trans(-)- Δ^9 -THC como trans-(+)- Δ^9 -THC. En ciertas realizaciones, el trans(-)- Δ^9 -THC está presente en un intervalo de entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC.

5 **[0130]** El Método de Purificación de Δ^9 -THC puede comprender además adicionar trans(-)- Δ^9 -THC o trans-(+)- Δ^9 -THC a la primera composición orgánica en una cantidad suficiente para proporcionar una segunda composición orgánica que comprende trans(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC, en donde el trans(-)- Δ^9 -THC está presente preferentemente en una cantidad de entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC, y dejar que el
10 trans(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC cristalicen para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino según se ha descrito anteriormente para la Etapa de Cristalización.

[0131] El Método de Purificación de Δ^9 -THC puede comprender además que el trans(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC cristalicen a partir de la primera composición orgánica para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino según se ha descrito anteriormente para la Etapa de Cristalización, en donde (a) la primera
15 composición orgánica comprende trans(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC, y (b) el trans(-)- Δ^9 -THC está presente en la primera composición orgánica preferentemente en una cantidad de entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC.

[0132] En una realización, un método para elaborar trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino, comprende dejar que trans(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC cristalicen a partir de una primera composición que comprende trans(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC, y un disolvente orgánico no polar para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC
20 cristalino, en donde el trans(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC se obtuvieron: (a) formando una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica que comprende un primer disolvente orgánico inmisible en agua, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene trans(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC; y (b) separando el trans(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC de la fase alcohólico-cáustica.

25 **[0133]** Se pueden seleccionar métodos para formar la composición bifásica, así como las cantidades y el tipo de disolvente orgánico inmisible en agua, alcohol miscible en agua, agua, e hidróxido de metal alcalino a partir de los descritos anteriormente para la Etapa de Contacto con Cáusticos. De modo similar, se pueden seleccionar métodos para separar el trans(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC de la fase alcohólico-cáustica, y métodos para formar la primera composición que comprende (i) el trans(-)- Δ^9 -THC
30 y el trans-(+)- Δ^9 -THC de la etapa (b), y (ii) el disolvente orgánico no polar, de entre aquellos métodos descritos anteriormente para el Método de Purificación de Δ^9 -THC.

[0134] Una vez obtenido, el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino formado en la Etapa de Cristalización se puede separar de la fase líquida mediante métodos conocidos en la técnica. Los métodos para separar el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la fase líquida pueden incluir, por ejemplo, filtración, centrifugación, decantación o una combinación de los mismos. En una realización específica, el trans-(+)- Δ^9 -THC cristalino se separa
35 de la fase líquida mediante filtración.

[0135] El trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino formado en la Etapa de Cristalización se puede lavar opcionalmente con un disolvente de lavado orgánico, y se puede separar de la fase líquida tal como se ha descrito anteriormente. Cuando se lava el trans-(+)- Δ^9 -THC cristalino, se puede hacer variar la
40 temperatura del disolvente de lavado orgánico. No obstante, típicamente, el lavado, cuando se realiza, se llevará a cabo con un disolvente de lavado orgánico a una temperatura de entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 50 °C, entre aproximadamente -30 °C y aproximadamente 30 °C, o entre aproximadamente -20 °C y aproximadamente 25 °C. Entre los ejemplos de disolventes de lavado orgánicos útiles se incluyen cualquiera de los disolventes orgánicos no polares descritos anteriormente.
45 En una realización específica, el disolvente de lavado orgánico, cuando se usa, es n-heptano. Opcionalmente, el trans-(±)- Δ^9 -THC separado se puede secar. El secado se puede llevar a cabo a presión atmosférica, opcionalmente con la ayuda de un gas de barrido tal como aire seco, nitrógeno, helio, argón, o similares. Alternativamente, el trans-(±)- Δ^9 -THC se puede secar a presión reducida.

[0136] Cuando el trans-(±)- Δ^9 -THC separado se seca, la temperatura de secado se puede hacer variar. Típicamente, el secado, cuando se realiza, se puede llevar a cabo a una temperatura de entre
50 aproximadamente -25 ° y 65 °C, o entre aproximadamente 0 ° y aproximadamente 60 °C, o entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 50 °C. Típicamente, el trans-(±)- Δ^9 -THC obtenido en la Etapa de Cristalización comprende por lo menos un 95 % en peso, o por lo menos un 98 % en peso, o por lo menos un 99 %, o por lo menos un 99,5 %, o por lo menos un 99,9 % en peso de trans(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC, sobre la base de la cantidad total de cannabinoides.
55

5.6 Etapa de resolución

[0137] El trans-(±)- Δ^9 -THC separado, que se puede preparar según los métodos dados a conocer en la sección anterior, se puede resolver en una fase estacionaria quiral para proporcionar trans(-)- Δ^9 -THC
60 purificado y trans-(+)- Δ^9 -THC purificado, cuando así se desee. De este modo, según la presente invención, trans-(±)- Δ^9 -THC obtenido a partir de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino y un disolvente eluyente se

pueden hacer entrar en contacto con una fase estacionaria quiral para resolver los trans(-) y trans(+) enantiómeros (la "Etapa de Resolución"). Esto puede proporcionar una composición que comprende por lo menos un 98 % en peso de trans(-)- Δ^9 -THC o por lo menos un 98 % en peso de trans(+)- Δ^9 -THC sobre la base de la cantidad total de cannabinoides.

5 **[0138]** En otra realización preferida de la invención, las composiciones comprenden por lo menos un 99 %, preferentemente por lo menos un 99,5 % y más preferentemente un 99,9 % en peso de trans(-)- Δ^9 -THC o de trans(+)- Δ^9 -THC sobre la base de la cantidad total de cannabinoides. Sin quedar limitado por la teoría, el presente inventor cree que la resolución de trans(\pm)- Δ^9 -THC obtenido a partir de trans(\pm)- Δ^9 -THC cristalino puede proporcionar una composición de trans(-)- Δ^9 -THC o trans(+)- Δ^9 -THC que tiene
10 niveles muy bajos, o inexistentes, de impurezas cannabinoides que se hallan en el trans(-)- Δ^9 -THC o el trans(+)- Δ^9 -THC obtenidos por métodos anteriores.

[0139] La composición que comprende trans(\pm)- Δ^9 -THC usada en la Etapa de Resolución puede contener una cantidad de trans(-)- Δ^9 -THC que es menor, igual o mayor que la cantidad de trans(+)- Δ^9 -THC. Por ejemplo, la composición que comprende (\pm)- Δ^9 -THC se puede obtener mezclando (\pm)- Δ^9 -THC
15 cristalino con una composición de trans(-)- Δ^9 -THC y/o un trans(+)- Δ^9 -THC antes de llevar a cabo la Etapa de Resolución. Típicamente, la composición que comprende trans(\pm)- Δ^9 -THC puede contener aproximadamente una cantidad equimolar del trans(-)- Δ^9 -THC y trans(+)- Δ^9 -THC.

[0140] Se puede usar cualquier metodología o fase estacionaria quiral conocidas o que se desarrollen posteriormente, útiles para resolver trans(-)- Δ^9 -THC y trans(+)- Δ^9 -THC. Por ejemplo, en *J. Chromatogr.*
20 *A* 654:53-64 (1993), de S. L. Levin, se describe un método para la resolución de enantiómeros trans(-)- Δ^9 -THC y trans(+)- Δ^9 -THC en una fase estacionaria quiral. Típicamente, la fase estacionaria quiral puede contener un grupo o derivado quiral inmovilizado en un soporte tal como, por ejemplo, un polímero u óxido inorgánico. Un ejemplo no limitativo de un soporte polimérico útil es poliestireno en forma de perlas. Entre los ejemplos no limitativos de soportes útiles de óxido inorgánico se incluyen sílice, silicato de magnesio,
25 magnesia, alúmina y tamices moleculares. En una realización, el soporte de óxido inorgánico es sílice.

[0141] El derivado quiral inmovilizado comprende por lo menos un centro quiral. Entre los ejemplos no limitativos de derivados quirales útiles se incluyen derivados tris(arilcarbamato) de sacáridos tales como, por ejemplo, amilosa, celulosa, chitosin, xilano, curdlano, dextrano e inulano. En una realización, el
30 sacárido es amilosa. En una realización, el tris(arilcarbamato) es tris(3,5-dimetilfenilcarbamato); tris(4-clorofenilcarbamato); tris(4-metilcarbamato); tris(4-metilbenzoato); o tris[(S)-feniletilcarbamato]. En otra realización, el tris(arilcarbamato) es tris(3,5-dimetilfenilcarbamato). En otra realización, la fase estacionaria quiral es tris(3,5-dimetilcarbamato) de amilosa inmovilizado en sílice, disponible como Chiralpak[®] AD[™] en Daicel Chemical Industries, Tokio, Japón.

[0142] Otros ejemplos no limitativos de fases estacionarias quirales útiles incluyen triacetato de
35 celulosa; tribenzoato de celulosa; poli[éster etílico de (S)-N-acrilolifenilalanina]; 3,5-dinitrobenzoilfenilglicina; di-(3,5-dimetilbenzoil)-L dialiltartramida reticulada; di-(4-*tert*-butilbenzoil)-L dialiltartramida reticulada; y 3,5-dinitrobenzamida de tetrahidro-aminofenantreno (véase *J. Chromatogr. A* 906:379-397 (2001), de E. R. Francotte).

[0143] Típicamente, en la parte superior (o frontal) de una columna que contiene una fase estacionaria quiral se puede adicionar una solución concentrada de trans(+)- Δ^9 -THC y un disolvente eluyente. A
40 continuación, el trans(\pm)- Δ^9 -THC se puede eluir con el disolvente eluyente (es decir, la fase móvil) para proporcionar eluyente que contiene trans(-)- Δ^9 -THC o trans(+)- Δ^9 -THC.

[0144] La Etapa de Resolución se puede llevar a cabo usando cromatografía discontinua, cromatografía continua, o cromatografía de lecho móvil simulado (véase, por ejemplo, *J. Chromatogr. A*
45 906:379-397 (2001), de E. R. Francotte). En una realización, la Etapa de Resolución se lleva a cabo usando cromatografía continua.

[0145] La Etapa de Resolución se puede llevar a cabo a aproximadamente 1 atmósfera de presión, o a presión reducida, o a presión elevada. En una realización, la Etapa de Resolución se lleva a cabo a
50 aproximadamente 1 atmósfera de presión. En otra realización, la Etapa de Resolución se lleva a cabo a presión elevada. En una realización, la Etapa de Resolución se lleva a cabo usando cromatografía flash a entre aproximadamente 1,1 y aproximadamente 10 atmósferas; entre aproximadamente 1,1 y aproximadamente 5 atmósferas; o entre aproximadamente 1,1 y aproximadamente 1,3 atmósferas. En otra realización, la Etapa de Resolución se lleva a cabo usando cromatografía flash a entre
55 aproximadamente 10 y aproximadamente 175 atmósferas; entre aproximadamente 100 y aproximadamente 175 atmósferas; entre aproximadamente 125 y aproximadamente 175 atmósferas; o a aproximadamente 150 atmósferas.

[0146] Entre los ejemplos no limitativos de disolventes eluyentes útiles en la Etapa de Resolución se incluyen: (a) (C₁-C₄)alquilos de cadena lineal o cadena ramificada sustituidos con uno o más -OH, -OR₁, -OC(O)R₁, -C(O)OR₁, -halo, o -CN; (b) hidrocarburos (C₄-C₁₀)alifáticos de cadena lineal o cadena
60 ramificada; (c) hidrocarburo (C₅-C₇)cicloalifático opcionalmente sustituido con uno o más -R₁; (d) éteres

(C₄-C₇)cíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más -R₁; (e) hidrocarburos aromáticos opcionalmente sustituidos con uno o más -R; -halo; -CH₂(halo), -CH(halo)₂, -C(halo)₃, ó -O(C₁-C₆)alquilo; y (f) cualquier mezcla de los mismos; en donde R₁ es un (C₁-C₄)alquilo.

5 **[0147]** Entre los ejemplos no limitativos de (C₁-C₄)alquilos de cadena lineal y cadena ramificada sustituidos con uno o más -OH, -OR₁, -OC(O)R₁, -C(O)OR'' -halo, o -CN se incluyen metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, tert-butanol, clorometano, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter dietílico, di-isopropil éter, tert-butil metil éter, acetonitrilo, formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, y mezclas de los mismos.

10 **[0148]** Entre los ejemplos no limitativos de hidrocarburos (C₄-C₁₀)alifáticos de cadena lineal y de cadena ramificada se incluyen butano, pentano, hexano, heptano, isooctano, nonano, decano, y mezclas de los mismos.

15 **[0149]** Entre los ejemplos no limitativos de hidrocarburos (C₅-C₇)cicloalifáticos opcionalmente sustituidos con uno o más -R₁ se incluyen ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, cicloheptano, y mezclas de los mismos.

[0150] Entre los ejemplos no limitativos de éteres (C₄-C₇)cíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más -R₁ se incluyen tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano, y mezclas de los mismos.

20 **[0151]** Entre los ejemplos no limitativos de hidrocarburos aromáticos opcionalmente sustituidos con uno o más -R₁, -halo, -CH₂(halo), -CH(halo)₂, -C(halo)₃ -O(C₁-C₆)alquilo se incluyen tolueno, xileno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y mezclas de los mismos.

25 **[0152]** En una realización, el disolvente eluyente puede comprender una mezcla de un hidrocarburo alifático y un alcohol. En una realización, el disolvente eluyente puede comprender una mezcla de n-heptano e iso-propanol. En una realización específica, el disolvente orgánico comprende una mezcla 95:5 (v/v) de n-heptano:2-propanol.

30 **[0153]** Se pueden combinar eluyentes que contienen trans-(-)-Δ⁹-THC y que están sustancialmente exentos de otros cannabinoides. En una realización, los eluyentes pueden comprender por lo menos un 98 % en peso, por lo menos un 99 % en peso, por lo menos un 99,5 % en peso, o por lo menos un 99,9 % en peso de trans-(-)-Δ⁹-THC, sobre la base de la cantidad total de trans-(-)-Δ⁹-THC y trans-(+)-Δ⁹-THC, en los eluyentes combinados.

35 **[0154]** De modo similar, se pueden combinar eluyentes que contienen trans-(+)-Δ⁹-THC y que están sustancialmente exentos de otros cannabinoides. En una realización, los eluyentes pueden comprender por lo menos un 98 % en peso, por lo menos un 99 % en peso, por lo menos un 99,5 % en peso, o por lo menos un 99,9 % en peso de trans-(+)-Δ⁹-THC, sobre la base de la cantidad total de trans-(+)-Δ⁹-THC y trans-(-)-Δ⁹-THC en los eluyentes combinados.

40 **[0155]** Opcionalmente, los eluyentes que comprenden un primer disolvente y trans-(-)-Δ⁹-THC o trans-(+)-Δ⁹-THC, se pueden separar de los volátiles para proporcionar cada enantiómero en forma de un aceite. Entre los métodos para separar el trans-(-)-Δ⁹-THC ó el trans-(+)-Δ⁹-THC de componentes volátiles se incluyen, por ejemplo, destilación a presión atmosférica o presión reducida. Por ejemplo, si se desea, el trans-(-)-Δ⁹-THC ó trans-(+)-Δ⁹-THC se puede destilar mediante destilación fraccionada para proporcionar un destilado de trans-(-)-Δ⁹-THC ó trans-(+)-Δ⁹-THC (véase la patente U.S. n.º 4.381.399 de Olsen et al.).

[0156] Tal como se ha indicado anteriormente, el trans-(+)-Δ⁹-THC, junto con el trans-(-)-Δ⁹-THC, pueden resultar útiles para elaborar trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino, en donde las composiciones de trans-(-)-Δ⁹-THC y/o trans-(+)-Δ⁹-THC se pueden realizar mediante métodos descritos anteriormente.

45 **5.7 Formulación de trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino**

50 **[0157]** Tal como se ha indicado anteriormente, el trans-(-)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol puro es un material viscoso, espeso, que resulta difícil de formular. Por otra parte, puesto que el trans-(-)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol es sensible al oxígeno y la luz, las composiciones que comprenden trans-(-)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol que se han dado a conocer en la técnica son inherentemente inestables. Las mismas en general se deben almacenar a baja temperatura, protegidas de la luz y el aire, y tienden a presentar una vida de almacenamiento relativamente breve. Estas propiedades del trans-(-)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol han excluido esencialmente la formulación de materiales prácticos de liberación controlada que posibilitarían una liberación sostenida del trans-(-)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol. Por las mismas razones, no ha resultado posible proporcionar formulaciones eficaces que resultarían adecuadas para la administración de trans-(-)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol por inhalación.

55 **[0158]** Debido a la sensibilidad y/o inestabilidad del trans-(-)-Δ⁹-THC en presencia de luz, calor, oxígeno y combinaciones de los mismos, es necesario tomar precauciones para evitar o minimizar la

pérdida de material. En algunos casos, el no seguir estas precauciones puede derivar en descomposición del material y, por lo tanto, de la formulación resultante.

[0159] Por el contrario, las composiciones según la invención, que comprenden trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino, preferentemente por lo menos un 95 %, más preferentemente un 98 %, todavía más preferentemente un 99 %, todavía más preferentemente un 99,5 % y de la forma más preferente un 99,9 % en peso de trans-(+)-Δ⁹-THC, no muestran ninguna sensibilidad contra la luz, el calor y, por lo tanto, no requieren una manipulación especial. Las composiciones según la presente invención que comprenden trans-(±)-Δ⁹-THC son estables en condiciones ambiente durante semanas, preferentemente durante meses y todavía más preferentemente durante 1 año y de la forma más preferente durante entre 1 y 3 años sin ninguna descomposición sustancial de la composición. Adicionalmente, dentro del periodo de tiempo de semanas mencionado, preferentemente meses y todavía más preferentemente 1 año, y de la forma más preferente entre 1 y 3 años, no se observa ninguna pérdida de titulación. Además, por contraposición a las composiciones de trans-(-)-Δ⁹-THC, las composiciones según la presente invención no requieren ningunas condiciones especiales de almacenamiento.

[0160] Sin pretender limitarse a ninguna teoría específica, se considera que las formas de dosificación según la presente invención que comprenden el trans-(±)-Δ⁹-THC en la pureza antes mencionada, presentan una mayor vida de almacenamiento.

[0161] Por contraposición, el trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino es un material sólido, cristalino, altamente purificado, que será más estable que el enantiómero trans-(-)-Δ⁹-THC puro. Por consiguiente, el trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino es susceptible de formularse según métodos dados a conocer en la técnica para su uso con ingredientes farmacéuticos activos sólidos, incluyendo aquellos dados a conocer en la técnica citada en la Sección 2 anteriormente. Se describen a continuación ejemplos ilustrativos, no limitativos, de formulaciones que se pueden preparar usando el trans-(+)-Δ⁹-THC cristalino de la presente invención.

[0162] El trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino se puede granular y/o micronizar para proporcionar polvos de flujo libre, micropartículas y nanopartículas útiles para la formulación de composiciones farmacéuticas que se pueden administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento. Las micropartículas que comprenden trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino son adecuadas para su inclusión en formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, cápsulas, inhaladores de polvo seco, y similares. Tal como se usa en el presente documento, el término "partícula" se usa de forma genérica para referirse a gránulos, partículas, y esferas que tienen tamaños del orden de las micras o del orden de los nanómetros. Por consiguiente, a no ser que el contexto dictamine lo contrario, los términos "partícula", "micropartícula", y "nanopartícula" se usan de manera intercambiable. Las partículas que comprenden trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino se pueden formar en un intervalo de tamaños consistente con las propiedades pretendidas tales como, por ejemplo, la velocidad de liberación del agente activo desde la forma de dosificación farmacéutica que se esté preparando. El trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino se puede micronizar para producir partículas en un intervalo de tamaños de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 micras.

[0163] Por ejemplo, el trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino se puede micronizar en un molino adecuado, por ejemplo, un molino de chorro, para producir partículas en un intervalo de tamaños de aproximadamente 10 micras. En un planteamiento, se puede micronizar trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino por separado con respecto a otros vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables incluidos en la formulación. En otro planteamiento, uno o más de los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables incluidos en la formulación se pueden combinar con trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino antes de la micronización. Dichos vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables son conocidos en la técnica. Los mismos incluyen desecantes, diluyentes, sustancias mejoradoras de la fluxibilidad, aglutinantes, colorantes, conservantes, lubricantes, agentes de desintegración, agentes de relleno, surfactantes, tampones y estabilizadores (véase, por ejemplo, *The Science and Practice of Pharmacy* de Remington (2000); Lieberman, H. A. y Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Lieberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms* (Volúmenes 1 a 3, 1990)). La micronización de trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino, opcionalmente en presencia de uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables puede resultar ventajosa ya que las partículas así producidas comprenden una distribución y un contenido más uniformes del agente farmacéutico activo dentro de dichas partículas. Se cree que dichas partículas pueden proporcionar un perfil de liberación más consistente y una biodisponibilidad mejorada para la forma de dosificación acabada a la que se incorpora. Por ejemplo, dicho material en partículas, por ejemplo, gránulos, micropartículas o nanopartículas que comprenden el trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino de la presente invención, se pueden presionar para formar comprimidos o se pueden distribuir en cápsulas para su administración.

[0164] Cuando resulta apropiado, el polvo micronizado que comprende el trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino se puede procesar adicionalmente para mejorar las propiedades del flujo del material según la vía de administración, por ejemplo, cuando se use un inhalador de polvo seco. En la técnica se conocen planteamientos específicos para la formación de micropartículas y nanopartículas que comprenden un ingrediente farmacéutico activo, y los mismos incluyen secado por atomización, molienda, trituración por

energía fluida, microfluidización (véase, por ejemplo, la patente U.S. n.º 6.555.139 B2), liofilización, y extrusión de masas fundidas (véase, por ejemplo, la patente U.S. n.º 6.706.281 B1).

[0165] La microfluidización, por ejemplo, se puede usar para producir partículas que comprenden trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino, pudiendo presentar dichas partículas velocidades de disolución controladas y propiedades de liberación del fármaco más consistentes. Las composiciones que comprenden trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino se pueden procesar en un microfluidizador en el que los esfuerzos de cizalladura reducen el tamaño de las partículas. Por otra parte, el producto se puede reciclar al microfluidizador para obtener partículas más pequeñas (véase la patente U.S. n.º 6.555.139 B2). En ciertas realizaciones, dichas partículas pueden tener una distribución del tamaño sustancialmente uniforme que se sitúa generalmente dentro de un intervalo de tamaños de entre aproximadamente 1 micra y aproximadamente 30 micras, entre aproximadamente 1 micra y aproximadamente 20 micras, entre aproximadamente 1 micra y aproximadamente 10 micras, o entre aproximadamente 1 micra y aproximadamente 5 micras.

[0166] Otros métodos para la producción de partículas pequeñas que se sitúan dentro de un intervalo de tamaño definido se pueden basar en el uso de fluidos supercríticos. Por ejemplo, el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino se puede solubilizar en primer lugar en CO_2 supercrítico y a continuación se puede pulverizar a través de una tobera hacia un medio gaseoso de baja presión. La expansión de la solución a medida que la misma pasa a través de la tobera provoca una reducción en la densidad del CO_2 , lo cual conduce a una recristalización del sólido en forma de partículas finas. En un planteamiento alternativo, el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino se puede disolver en un disolvente (tal como etanol o hexano) para proporcionar una solución que, a continuación, se introduce en el fluido supercrítico usando una tobera. Al producirse la disolución del disolvente en el fluido supercrítico, se espera que el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino se precipite en forma de partículas muy pequeñas, por ejemplo, nano-partículas (véase, por ejemplo, la patente U.S. n.º 6.620.351 B2).

[0167] En una realización, el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención se puede formular para administración oral. En un aspecto de esta realización, la presente invención proporciona una formulación de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino, de liberación inmediata, administrado oralmente, para su uso como medicamento. En otro aspecto de esta realización, la presente invención proporciona una formulación de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino, de liberación controlada, administrable oralmente, adecuada para una administración de una vez al día o dos veces al día para su uso como medicamento. En una realización, la formulación de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de liberación controlada, administrable oralmente, proporciona una aparición anticipada del efecto terapéutico y, después de elevarse a una concentración máxima durante el intervalo de dosificación, proporciona un perfil de plasma sérico relativamente plano. Es decir, el nivel plasmático del ingrediente farmacéutico activo cannabinoide proporciona una relación C_{24}/C_{max} de 0,55 a 1,0, y proporciona un alivio eficaz al paciente. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación proporciona una relación C_{24}/C_{max} de entre 0,55 y 1,0; o entre 0,55 y 0,85; o entre 0,55 y 0,75; o entre 0,60 y 0,70.

[0168] En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral de liberación controlada de la presente invención puede comprender una matriz que incluye un material de liberación sostenida y trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino. En ciertas realizaciones, la matriz se puede presionar en un comprimido y se puede sobrerrecubrir, opcionalmente, con un recubrimiento que, además del material de liberación sostenida de la matriz, puede controlar la liberación del trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino desde la formulación, de tal manera que los niveles en sangre de API se mantienen dentro de un intervalo terapéutico durante un periodo prolongado de tiempo. Dicho intervalo terapéutico está por debajo, preferentemente, del requerido para inducir efectos sicotrópicos.

[0169] En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral de liberación controlada de la presente invención puede ser una forma de dosificación osmótica que comprende un núcleo de una sola capa o bicapa, que comprende trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino; un polímero expandible; una membrana semipermeable que rodea el núcleo; y un conducto dispuesto en la membrana semipermeable para la liberación sostenida del trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino, de tal manera que los niveles en sangre de API se pueden mantener dentro de un intervalo terapéutico durante un periodo prolongado de tiempo, cuando se administran a un paciente. Las formas de dosificación de liberación controlada de la presente invención pueden ser "ahorradoras de cannabinoides". Por ejemplo, es posible que la forma de dosificación oral de liberación controlada se pueda dosificar con una dosificación diaria sustancialmente inferior en comparación con productos convencionales de liberación inmediata, sin diferencia en la eficacia terapéutica. Con dosificaciones diarias comparables, se puede obtener como resultado una mayor eficacia con el uso de la forma de dosificación oral de liberación controlada de la presente invención en comparación con productos convencionales de liberación inmediata.

[0170] Las formulaciones de liberación controlada de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino se pueden proporcionar adaptando cualquiera de una amplia variedad de formulaciones de liberación controlada conocidas en la técnica teniendo en cuenta la presente descripción. Por ejemplo, los materiales y métodos dados a conocer en la patente U.S. n.º 4.861.598, la patente U.S. n.º 4.970.075, la patente U.S. n.º

5.958.452, y la patente U.S. n.º 5.965.161 (cada una de las cuales se incorpora a la presente a título de referencia) se pueden adaptar para preparar formas de dosificación útiles según la presente invención.

[0171] Formas de dosificación de la presente invención pueden incluir además uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales (o segundos ingredientes farmacéuticos activos) que pueden actuar o no de manera sinérgica con el API cannabinoide de la presente invención. Si estuviera presente, el API adicional se puede incluir en forma de liberación controlada o en forma de liberación inmediata. El API adicional puede ser un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antimigrañoso, un inhibidor de la Cox-II, un bloqueante β -adrenérgico, un anticonvulsivante, un antidepresivo, un agente anticancerígeno, un agente para tratar un trastorno adictivo, un agente para tratar la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo, un agente para tratar la ansiedad, un agente para tratar la epilepsia, un agente para tratar una crisis convulsiva, un agente para tratar un ictus, un agente para tratar una condición prurítica, un agente para tratar una psicosis, un agente para tratar el ALS, un agente para tratar un trastorno cognitivo, un agente para tratar una migraña, un agente para tratar vómitos, un agente para tratar la discinesia, o un agente para tratar la depresión, o una mezcla de los mismos.

[0172] En una realización no limitativa, el API adicional es un compuesto opioide. Entre los ejemplos de agonistas opioides útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etioheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, pimindodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

[0173] En ciertas realizaciones, el agonista opioide se selecciona de entre codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

[0174] Entre los ejemplos de analgésicos no opioides útiles se incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofenol, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acetmetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, y sales de los mismos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de otros analgésicos no opioides adecuados incluyen las siguientes clases químicas, no limitativas, de fármacos analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos: derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados del para-aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indol e indeno acéticos, incluyendo indometacina, sulindaco, y etodolaco; ácidos heteroaril acéticos, incluyendo tolmetina, diclofenaco, y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona. Para obtener una descripción más detallada de los NSAIDs, véase *Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout* de Paul A. Insel, en *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed. 1996) y *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs* en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* Vol II 1196-1221, de Glen R. Hanson (A. R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995), que se incorporan en su totalidad a la presente a título de referencia. En la patente U.S. n.º 6.136.839, que se incorpora en su totalidad a la presente a título de referencia, se describen ejemplos de inhibidores de la Cox-II e inhibidores de la 5-lipoxigenasa útiles, así como combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de inhibidores útiles de Cox-II se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, rofecoxib y celecoxib.

[0175] En otro aspecto no limitativo de esta realización, la co-administración de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la invención y el API adicional aumenta el poder antinociceptivo o bien del trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la invención o bien del API adicional. Por consiguiente, se puede obtener una analgesia equivalente usando una dosis inferior de cualquiera de los dos compuestos o de ambos, cuando se administran combinados.

[0176] En una realización particular, una forma de dosificación 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 realización, el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino y el API adicional se combinan en una formulación que está adaptada, por ejemplo, para administración parenteral, transdérmica, o transmucosal, y que puede ser una formulación de liberación controlada. En otro aspecto, la formulación está contenida de manera que está dispuesta dentro de un parche adaptado para la administración transdérmica del trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino y el API adicional. Todavía en otro aspecto de esta realización, la formulación comprende una solución acuosa preparada con el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención y el API adicional. En la presente se describen formulaciones y métodos, incluyendo formulaciones y métodos de liberación controlada, adecuados para la administración de una combinación del trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención y el API adicional.

10 **[0177]** En ciertas realizaciones, el API cannabinoide de la presente invención se puede combinar con un antagonista selectivo del receptor CB1 con el fin de proporcionar efectos farmacológicos y/o terapéuticos sustancialmente específicos del CB2, a un paciente al que se administra la combinación. De modo similar, en otras realizaciones, el API cannabinoide de la presente invención se puede combinar con un antagonista selectivo del receptor CB2 con el fin de proporcionar efectos farmacológicos y/o terapéuticos sustancialmente específicos del CB1, a un paciente al que se administra la combinación. Entre los ejemplos ilustrativos, no limitativos, de antagonistas selectivos de receptores cannabinoides se incluyen el antagonista del receptor CB1, SR 141716 A (véase, por ejemplo, J. Biol. Chem. 271(12):6941-46, de Shire et al. (1996)), y el antagonista del receptor CB2, SR 144528 (véase, por ejemplo, J. Pharmacol. Exp. Ther. 284(2):644-50, de Shire et al. (1998)).

20 **[0178]** Una forma de dosificación de liberación controlada que comprende trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino puede comprender un material de liberación controlada incorporado en una matriz junto con trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino. De manera alternativa o adicional, el material de liberación controlada se puede aplicar como un recubrimiento sobre un núcleo de sustrato que comprende el API (en donde el término "sustrato" abarca perlas, pellets, partículas, comprimidos, núcleos de comprimidos, y similares). El material de liberación controlada puede ser hidrófobo o hidrófilo según resulta apropiado.

30 **[0179]** Una forma de dosificación oral según la presente invención se puede proporcionar, por ejemplo, como gránulos, micropartículas, nanopartículas u otras formulaciones multipartícula conocidas en la técnica. Una cantidad de multipartículas eficaz para proporcionar la dosis deseada de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino con el tiempo se puede disponer dentro de una cápsula, o se puede incorporar en cualquier otra forma sólida oral adecuada tal como, por ejemplo, mediante presión en un comprimido. Una forma de dosificación oral según la presente invención se puede preparar como un núcleo de comprimido recubierto con un recubrimiento de liberación controlada, o como un comprimido que comprenda una matriz de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino y material de liberación controlada, y opcionalmente otros ingredientes farmacéuticamente deseables (por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, colorantes, lubricantes, etcétera).
35 Una forma de dosificación de liberación controlada de la presente invención se puede preparar alternativamente como una formulación de perlas o como una formulación de dosificación osmótica.

40 **[0180]** En ciertas realizaciones de la presente invención, la formulación de liberación controlada se puede lograr mediante el uso de una matriz (por ejemplo, un comprimido matricial) que incluye un aspecto de liberación controlada. La matriz puede ser un material de liberación controlada hidrófilo o hidrófobo. La matriz también puede incluir un aglutinante. En dicha realización, el aglutinante puede contribuir con el aspecto de liberación controlada de la matriz. La matriz puede comprender además uno o más diluyentes, lubricantes, medios auxiliares de granulación, colorantes, aromatizantes, sustancias mejoradoras de la fluxibilidad, o mezclas de los mismos, que son convencionales en la técnica farmacéutica.

45 **[0181]** Opcionalmente, la matriz, multipartículas, o comprimido de liberación controlada se pueden recubrir, o la cápsula de gelatina que comprende las partículas que contienen API se puede recubrir adicionalmente con un recubrimiento de liberación controlada. Dichos recubrimientos incluyen preferentemente una cantidad suficiente de un material de liberación controlada hidrófobo o hidrófilo para obtener un nivel de aumento de peso de entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 25 %, aunque el sobrerrecubrimiento puede ser mayor dependiendo de la velocidad de liberación deseada.

50 **[0182]** Formulaciones de liberación controlada de la presente invención liberan preferentemente el API de manera lenta al producirse su ingestión y exposición a fluidos gástricos y a continuación a fluidos intestinales. El perfil de liberación controlada de una formulación de la presente invención se puede modificar usando metodologías convencionales conocidas en la técnica.

55 **[0183]** Tal como se ha indicado anteriormente, formas de dosificación de liberación controlada según la presente invención se pueden preparar como formulaciones de dosificación osmótica. Dicha forma de dosificación osmótica puede incluir un núcleo bicapa que comprende una capa de fármaco que comprende trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino y una capa de aporte, o empuje, en donde el núcleo bicapa está rodeado por una pared semipermeable y presentando opcionalmente por lo menos un conducto dispuesto en su interior. En ciertas realizaciones, el núcleo bicapa puede comprender una capa que contiene trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino y una capa de empuje. En ciertas realizaciones, la capa de fármaco puede comprender por lo menos un hidrogel polimérico. En ciertas realizaciones de la presente invención, la

capa de aporte de empuje puede comprender un osmopolímero, que impulsa el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino desde la forma de dosificación osmótica. La capa de empuje puede incluir también uno o más compuestos osmóticamente eficaces a los que se hace referencia como osmoagentes o solutos osmóticamente eficaces. Dichos compuestos absorben un fluido del entorno, por ejemplo, del tracto gastrointestinal, hacia la forma de dosificación y contribuyen a la cinética de aporte de la capa de desplazamiento.

[0184] Formas de dosificación de la presente invención se pueden recubrir opcionalmente con uno o más recubrimientos adecuados para la regulación de la liberación, o para la protección de, la formulación. En una realización, se puede proporcionar un recubrimiento para permitir una liberación o bien dependiente del pH o bien independiente del pH. En realizaciones de la presente invención en las que el recubrimiento comprende una dispersión acuosa de un material de liberación controlada hidrófobo, la inclusión de una cantidad eficaz de un plastificante en la dispersión acuosa de material hidrófobo mejorará adicionalmente las propiedades físicas del recubrimiento de liberación controlada.

[0185] En la patente U.S. n.º 6.733.783 B1 (que se incorpora a la presente a título de referencia en su totalidad) se proporcionan ejemplos no limitativos de materiales de liberación controlada, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, medios auxiliares de granulación, colorantes, aromatizantes, sustancias mejoradoras de la fluxibilidad, materiales de recubrimiento de liberación controlada, formulaciones de liberación controlada con perlas recubiertas, dosificaciones osmóticas de liberación controlada, osmopolímeros, compuestos osmóticamente activos, y plastificantes adecuados. Adicionalmente, en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association* (1986), incorporado a la presente a título de referencia, se describen ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular formas de dosificación de la presente invención.

[0186] Aunque los compuestos farmacológicamente activos se administran de la forma más habitual por la vía oral, la administración oral del API cannabinoide de la presente invención podría estar contraindicada en ciertos casos, tales como, por ejemplo, para pacientes que ya padezcan náuseas y/o emesis. Adicionalmente, se espera que la aparición de la actividad farmacológica sea menos rápida con un compuesto administrado oralmente debido a un metabolismo de primer paso en el hígado. Consecuentemente, en otra realización, el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención se puede administrar por inhalación, usando, por ejemplo, preferentemente un dispositivo mecánico tal como un inhalador de polvo, un inhalador de dosis unitaria, un inhalador de dosis medida, un nebulizador, o un pulverizador con bomba.

[0187] En otro aspecto de esta realización, el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención se puede formular como un polvo para ser administrado por inhalación. Los sistemas de administración por inhalación que pueden resultar útiles para administración pulmonar del API cannabinoide de la presente invención en forma de un polvo incluyen, entre otros, los correspondientes a la patente U.S. n.º 6.814.072, que describe un inhalador de dosis medida que sería capaz de entregar una cantidad predeterminada de una formulación farmacéutica en polvo que comprenda trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino teniendo en cuenta la presente descripción; la patente U.S. n.º 6.642.275 B2, que describe una serie de dichos dispositivos que son adecuados para la administración de formulaciones farmacéuticas en polvo; y la publicación de solicitud de patente U.S. n.º 2004/0069798, que se refiere a un dispositivo dispensador por control remoto, que comprende un mecanismo de bloqueo, diseñado para la administración de sustancias controladas.

[0188] En otra realización, se pueden usar gránulos, partículas, micropartículas o nanopartículas que comprenden el API de la presente invención para preparar una suspensión útil para administración transmucosal. Dichas formulaciones farmacéuticas pueden resultar ventajosas ya que el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino administrado por esta vía puede evitar el metabolismo de primer paso del hígado. En un aspecto específico de esta realización, partículas que contienen trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino se pueden combinar con un material apropiado.

[0189] Todavía en otra realización, el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención se puede formular para proporcionar una composición útil para administración transdérmica. Una "forma de dosificación transdérmica" de la presente invención abarca cualquier dispositivo que, cuando entra en contacto con la piel de un paciente, puede liberar una cantidad eficaz del API a través de la piel del paciente. En un aspecto no limitativo, específico, de esta realización, la forma de dosificación transdérmica puede ser un sistema transdérmico controlado por difusión (por ejemplo, en forma de un parche) que comprende un sistema matricial con el fármaco en el adhesivo. Otras formas de dosificación transdérmica pueden incluir, entre otras, geles tópicos, lociones, pomadas, sistemas y dispositivos transmucosales, y sistemas de administración iontoforéticos (difusión eléctrica) (véanse, por ejemplo, la patente U.S. n.º 4.626.539 de Aungst et al.; la patente U.S. n.º 4.806.341 de Chien et al.; la patente U.S. n.º 5.069.909; y la publicación de solicitud de patente U.S. n.º 2004/0126323).

[0190] Las composiciones que comprenden trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino como API que se pueden formular para su uso en administración transdérmica pueden comprender además uno o más

potenciadores de la permeación. Los potenciadores de la permeación están destinados a facilitar la transferencia del API a través de la piel y hacia el sistema circulatorio del paciente. En la patente U.S. n.º 4.783.450, la patente U.S. n.º 3.989.816, la patente U.S. n.º 4.316.893, la patente U.S. n.º 4.405.616, la patente U.S. n.º 4.557.934, y la patente U.S. n.º 4.568.343 se dan a conocer ejemplos no limitativos de dichos potenciadores de la permeación. En *Percutaneous Penetration Enhancers*, eds. Smith et al. (CRC Press, 1995) se dan a conocer otros potenciadores de la permeación que pueden resultar útiles en esta realización.

[0191] Sin haberlas probado, se supone que las formulaciones dadas a conocer en los documentos US 6.713.048, US 6.509005, 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, así como otras descritas en la técnica, son formulaciones adecuadas para las composiciones según la presente invención.

5.8 Administración terapéutica/profiláctica de composiciones que comprenden trans-(±)- Δ^9 -THC

[0192] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden trans-(±)- Δ^9 -THC en la forma cristalina son útiles para tratar o prevenir las mismas enfermedades, dolencias, trastornos o síntomas (es decir, las "Afecciones") para las cuales se sabe que es útil el trans-(-)- Δ^9 -THC, o para cualquier Afección para la cual se pueda hallar posteriormente que es útil el trans-(-)- Δ^9 -THC como tratamiento o prevención. Por ejemplo, una composición farmacéutica de la presente invención se puede usar para tratar o prevenir emesis, pérdida de peso, pérdida de apetito, esclerosis múltiple, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, o parálisis tales como la parálisis cerebral.

[0193] En una realización, una composición farmacéutica de la presente invención se puede usar para tratar o prevenir dolor.

[0194] En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención se puede usar en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir la emesis, por ejemplo, como consecuencia de la quimioterapia contra el cáncer.

[0195] En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención se puede usar en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir la pérdida de apetito.

[0196] En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención se puede usar en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir la pérdida de peso, por ejemplo, como consecuencia de infección por VIH sintomática incluyendo síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o complejo relacionado con el SIDA (ARC).

[0197] En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención se puede usar en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una Afección seleccionada del grupo consistente en glaucoma, neuralgia, dolor somático, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de parto, inflamación, espasticidad muscular (tal como la asociada a lesiones de la médula espinal o esclerosis múltiple), trastornos de movimiento (tales como el asociado a la distonía, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, o el síndrome de Tourette), cefalea migrañosa, epilepsia, y enfermedad de Alzheimer.

[0198] En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención se puede usar en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una Afección asociada a trauma neurológico o ictus.

[0199] En otra realización, una composición de la presente invención puede demostrar además una actividad beneficiosa en uno o más subtipos de receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA). Por consiguiente, una composición de la presente invención puede resultar útil en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una o más indicaciones asociadas al NMDA, cuando se administran con niveles terapéuticamente eficaces apropiados. Más específicamente, una composición de la presente invención puede resultar útil para tratar o prevenir pérdida neuronal, una enfermedad neurodegenerativa, o puede resultar útil como anticonvulsivante o para inducir anestesia, o para tratar epilepsia o psicosis. Las enfermedades neurodegenerativas que se pueden tratar con una composición de la presente invención pueden incluir aquellas seleccionadas del grupo consistente en enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y síndrome de Down. Una composición de la presente invención puede hallar también utilidad particular en el tratamiento o la prevención de pérdida neuronal asociada a ictus múltiples que dan origen a demencia. Después de haberse diagnosticado que un paciente ha sufrido un ictus, se puede administrar una composición de la presente invención para mejorar la isquemia inmediata y prevenir otros daños neuronales que pueden producirse por ictus recurrentes. Adicionalmente, un compuesto de la presente invención puede hallar utilidad particular en el tratamiento o la prevención de una o más consecuencias neurológicas adversas de una cirugía, tal como una cirugía de derivación coronaria o una cirugía de endarterectomía carotídea.

[0200] En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención se puede usar para tratar o prevenir la aterosclerosis o una Afección asociada a la aterosclerosis.

[0201] La presente invención proporciona composiciones para ser usadas en el tratamiento o prevención de cualquiera de las Afecciones antes mencionadas, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención. En ciertas realizaciones, el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino presente en la composición farmacéutica comprende por lo menos un 95,0 % en peso, por lo menos un 98,0 % en peso, por lo menos un 99 % en peso, por lo menos un 99,5 %, o por lo menos un 99,9 % en peso de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino sobre la base de la cantidad total de cannabinoides en la composición. En ciertos aspectos de estas realizaciones, la composición de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino comprende menos que el 0,05 % de ácido Δ^9 -THC carboxílico.

[0202] La presente invención proporciona también una composición para ser usada en el tratamiento a un paciente que lo necesite, el cual comprende mezclar una cantidad eficaz de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino y un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar una composición, y administrar la composición al paciente. En un aspecto de esta realización, la composición está en forma de una suspensión. En otro aspecto de esta realización, la etapa de mezcla se lleva a cabo por el paciente o por el profesional médico responsable. En ciertas realizaciones, la etapa de administración se lleva a cabo inmediatamente tras la mezcla del trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino y un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar la composición.

[0203] La expresión “farmacéuticamente aceptable” cuando se refiere a un vehículo o excipiente, significa que el vehículo o excipiente ha sido aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o de un estado o que está en las listas de la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea reconocida de forma general para su uso en animales, y más particularmente en humanos.

[0204] El término “vehículo” (usado de manera intercambiable con “excipiente”) se refiere a uno o más componentes seleccionados de entre diluyentes, vehículos, aglutinantes, rellenos, medios auxiliares de compresión, desintegrantes, lubricantes, sustancias mejoradoras de la fluxibilidad, edulcorantes, agente colorantes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, agentes filmógenos, y recubrimientos con los cuales el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino se va a combinar y administrar a un sujeto. Dichos vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser componentes sólidos o secos. Alternativamente, dichos vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser líquidos, tales como agua o aceites, incluyendo aquellos de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares en los que se pueda suspender el API cannabinoide de la presente invención. El vehículo farmacéutico se puede seleccionar, por ejemplo, entre solución salina, goma arábica, gelatina, engrudo de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y similares. Adicionalmente, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, agentes tampón de pH, antioxidantes u otros estabilizadores, etcétera. Cuando se administra a un paciente, la composición farmacéutica es preferentemente estéril.

[0205] La presente invención puede adoptar la forma de una suspensión, comprimido, píldora, pellet, supositorio, o cápsula, (por ejemplo, una cápsula que contenga un polvo, micropartículas, multipartículas, o nanopartículas) que comprenda el API de la presente invención, o cualquier otra forma adecuada para su uso. Cualquiera de las presentes composiciones se puede preparar como una formulación de liberación controlada. En otras realizaciones no limitativas, específicas, de la presente invención, la composición en su forma final se puede preparar en el momento que va a ser administrada al paciente, y puede adoptar preferentemente la forma de un aerosol o pulverizador.

[0206] La composición que contiene API de la presente invención se puede administrar de manera sistémica o local mediante cualquier vía adecuada. Los métodos de administración incluyen, entre otros, administración pulmonar, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, oral, sublingual, intranasal, intratecal, epidural, intracerebral, intravaginal, transdérmica, tópica (por ejemplo, en los oídos, la nariz, los ojos, o la piel), transmucosal, 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 transmucosal, por ejemplo, mediante absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, la mucosa oral, la mucosa rectal e intestinal, etcétera). Otro método de administración es por infusión o inyección de bolo. Se conocen varios sistemas de entrega, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etcétera, y se puede usara cualquiera de ellos para administrar las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Otros modos de administración útiles se pueden dejar a discreción del profesional. Cuando se usa para aplicación oral, la composición que contiene API cannabinoide de la presente invención puede estar en forma de, por ejemplo, comprimidos, losanges (*lozenges*), suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes, o elixires. Las composiciones administradas oralmente pueden contener uno o más agentes opcionales tales como, por ejemplo, agentes edulcorantes (tales como fructosa, aspartamo o sacarina); agentes aromatizantes

(tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza); agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente palatable. Por otra parte, los comprimidos o píldoras se pueden recubrir para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando de este modo una acción sostenida durante un periodo prolongado de tiempo. Las membranas de permeabilidad selectiva que rodean un compuesto accionador osmóticamente activo son también adecuadas para composiciones farmacéuticas administradas oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula es absorbido por el compuesto accionador, el cual se hincha para desplazar el agente o composición del agente a través de una apertura. Estas plataformas de aplicación pueden proporcionar un perfil de entrega esencialmente de orden cero en oposición a los perfiles de pico de formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir vehículos convencionales tales como, por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarinato sódico, celulosa, o carbonato magnésico. Dichos vehículos son preferentemente de calidad farmacéutica.

[0207] Cuando se adapta para aplicación parenteral, la composición que contiene API de la presente invención se puede formular de acuerdo con procedimientos rutinarios para su administración a pacientes humanos. Preferentemente, una composición farmacéutica para administración parenteral se formula como una suspensión en tampón acuoso isotónico estéril, opcionalmente con un agente solubilizante. En un aspecto no limitativo, específico, de esta realización, la preparación de la composición farmacéutica en su forma final para administración parenteral se lleva a cabo en el momento en el que se va a administrar. Las composiciones para administración parenteral pueden incluir opcionalmente un anestésico local tal como lidocaína para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. En general, los ingredientes se suministran o bien por separado o bien se mezclan juntos en una forma de dosificación unitaria tal como, por ejemplo, en forma de un polvo liofilizado seco o como un concentrado exento de agua en un recipiente sellado herméticamente, tal como una ampolla o sobre que indique la cantidad del ingrediente activo cannabinoide de la presente invención. Cuando la composición farmacéutica se va a administrar por infusión, la misma se puede dispensar con una botella de infusión que contenga agua o solución salina estéril de calidad farmacéutica, opcionalmente con un agente solubilizante. Cuando la composición farmacéutica se vaya a administrar por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina de manera que los ingredientes se pueden mezclar antes de la administración.

[0208] En una administración, la composición que contiene API de la presente invención se forma como un comprimido.

[0209] En otra realización, la composición que contiene API de la presente invención se encapsula. En una realización, la composición encapsulada que contiene API comprende además aceite de sésamo (véase, por ejemplo, la patente U.S. n.º 6.703.418 B2).

[0210] La cantidad de la composición que contiene API que resulte eficaz en el tratamiento o la prevención de una Afección se puede determinar mediante técnicas clínicas convencionales. Adicionalmente, se pueden utilizar ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar cantidades de dosificación óptimas. La dosis precisa a utilizar dependerá en general de la vía de administración y de la seriedad de la Afección, y en general se puede decidir según el criterio de un profesional médico y/o de las circunstancias de cada paciente, considerando particularmente los ensayos clínicos publicados. Cuando una formulación de liberación inmediata de la composición que contiene API se administra oralmente, la cantidad de dosificación eficaz está comprendida entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 0,8 mg/kg de peso corporal aproximadamente cada 4 horas, aunque típicamente es de forma preferente aproximadamente 0,2 mg/kg de peso corporal o menos, aproximadamente cada 4 horas. Cuando la composición que contiene API se va a administrar, por ejemplo, solamente una vez cada 8 horas, cada 12 horas, o cada 24 horas, los intervalos de dosificación eficaces pueden ser proporcionalmente mayores que los dados a conocer para su administración cada 4 horas. En una realización, la cantidad de dosificación eficaz puede estar entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 0,8 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,02 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 0,2 mg/kg de peso corporal, o más preferentemente entre aproximadamente 0,02 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 0,150 mg/kg de peso corporal.

[0211] En otras realizaciones, la forma de dosificación, que puede ser una forma de dosificación oral, puede comprender una cantidad de trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 200 mg, o preferentemente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg, o más preferentemente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 80 mg, o incluso más preferentemente entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 20 mg. En otras realizaciones, la forma de dosificación oral puede comprender aproximadamente 2 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 200 mg del API de la presente invención.

[0212] En una realización, una cantidad de dosificación eficaz se administra cada 24 horas hasta que la Afección se calma satisfactoriamente. En otras realizaciones, una cantidad de dosificación eficaz se administra aproximadamente cada 12 horas, o aproximadamente cada 8 horas, o aproximadamente cada 6 horas, o aproximadamente cada 4 horas, hasta que la Afección se calma satisfactoriamente.

5 **[0213]** En ciertas realizaciones, puede resultar deseable introducir la composición farmacéutica directamente en el sistema nervioso central por una vía adecuada, tal como mediante administración intraventricular o intratecal. La administración intraventricular se puede facilitar, por ejemplo, mediante un catéter intraventricular fijado a un reservorio, tal como un reservorio Ommaya.

10 **[0214]** Se puede utilizar la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador en el que el API de la presente invención se formula con un agente aerosolizante, o con un fluorocarbono o surfactante pulmonar sintético.

[0215] En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica de la presente invención se puede formular como un supositorio, con aglutinantes y vehículos tradicionales tales como triglicéridos.

15 **[0216]** En otra realización, la composición del API de la presente invención se puede aplicar en una vesícula, tal como un liposoma (véase *Science* 249:1527-1533 (1990), Langer; *Liposomes in the Therapy on Infectious Disease and Cancer*, Treat et al., Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, págs. 353 a 365 (1989); *ibidem*, págs. 317 a 327; véase en general *ibidem*).

20 **[0217]** Todavía en otra realización, la composición que contiene API se puede aplicar en un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede usar una bomba (véase 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 realización, se pueden usar los materiales poliméricos apropiados (véase *Medical Applications of Controlled Release*, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, *J Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61 (1983); véase también 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 realización, un sistema de liberación controlada que comprenda la composición que contiene el API se puede situar en las proximidades del tejido diana, siendo necesaria de este modo solamente una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, vol. 2, págs. 115 a 138 (1984)). Se pueden usar otros sistemas de liberación controlada, tales como los que se describen en la publicación de Langer (*Science* 249:1527-1533 (1990)).

35 **[0218]** La presente invención proporciona también envases o kits farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes llenos de una composición que contiene trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención. Opcionalmente, asociada a dicho(s) recipiente(s) se puede encontrar una notificación en la forma dictaminada por una agencia gubernamental que regule la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, reflejando dicha notificación la aprobación por parte de la agencia para la fabricación, el uso o la venta para administración humana del API de esa formulación particular.

[0219] Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención y no limitan la misma según se describe y reivindica en el presente documento.

40 **6. Ejemplos**

[0220] A no ser que se indique lo contrario, todas las reacciones se pueden llevar a cabo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

45 **[0221]** A no ser que se indique lo contrario, la expresión “agua fría”, “hexano frío”, o “heptano frío” significa agua, hexano, o heptano, respectivamente, a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 5 °C.

[0222] *Reactivos y Disolventes*: a no ser que se indique lo contrario, todos los reactivos y disolventes se pueden comprar en Aldrich Chemical Company y se pueden usar sin purificación adicional.

50 **[0223]** *Cromatografía Líquida de Alta Resolución*: la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se puede llevar a cabo bajo las siguientes condiciones, y la pureza de los eluyentes de las muestras se puede calcular a partir de los porcentajes de área resultantes. Se puede llevar a cabo una HPLC convencional usando una columna de fase estacionaria C₁₈ de 3 µm (150 x 4,6 mm); una fase móvil de la siguiente composición: THF (71 %), MeOH (24 %) y agua (5 %) durante 25 minutos, gradiente a THF (71 %), MeOH (5 %) y agua (24 %) en 10 minutos, y THF (71 %), MeOH (24 %) y agua (5 %) durante 10 minutos; un caudal de 1 mL/minuto; y un detector de UV a 228 nm.

55 **[0224]** El método 1 de HPLC quiral se puede llevar a cabo usando una columna Chiralpak AD 250 x 4,6 mm de 20 µm; una fase móvil de heptano:isopropanol (95:5 (v:v)); un caudal de 1 mL/minuto; y un

detector de UV a 228 nm. La concentración de la muestra puede ser aproximadamente 1 mg por 1 mL de heptano.

5 **[0225]** El método 2 de HPLC quiral se puede llevar a cabo usando una columna Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm (Diacel) de 5 µm; una fase móvil de hexano:etanol (95:5 (v:v)) para CBD y hexano:isopropanol (90:10 (v:v)) para Δ^9 -THC; un caudal de 1 mL/minuto; y un detector de UV a 228 nm. La concentración de la muestra puede ser aproximadamente 1 mg por 1 mL de hexano.

[0226] *Cromatografía de gases*: la cromatografía de gases (GC) se puede llevar a cabo en las siguientes condiciones, y la pureza de los eluyentes se puede calcular a partir de los porcentajes de área resultantes.

10 **[0227]** La GC convencional se puede llevar a cabo usando una columna capilar HP-5 (longitud - 30 m, ID - 0,25 mm); una fase estacionaria de 5 % de fenilo/95 % dimetil-polisiloxano (película de 0,25 µm); una temperatura de inyección de 230 °C; un detector/temperatura (FID) de 270 °C; y un programa de temperatura del horno usando una meseta a 100 °C durante 3 minutos, aumentando hasta 240 °C a 10 °C por minuto, manteniendo a 240 °C durante 10 minutos, aumentando a 270 °C por minuto, y manteniendo a 270 °C durante 10 minutos. La concentración de la muestra de GC puede ser aproximadamente 1 mg por 1 mL de EtOH.

[0228] La GC Quiral se puede llevar a cabo de una manera similar a la descrita anteriormente para la GC convencional, excepto que se usa 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 (isotérmica).

20 **[0229]** *Patrones de difracción de rayos x en polvo*: se llevó a cabo un análisis de difracción de rayos x en polvo mediante métodos conocidos usando un sistema de difracción de rayos X en polvo PANALYTICAL (Philips) X'Pert Pro MPD (radiación CuK α , goniómetro PW3050/60, detector proporcional PW3011/20). Se puede usar el esquema de Bragg-Brentano para el enfoque del haz.

25 **[0230]** *Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear*: se pueden registrar espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) en un instrumento Bruker AM-200 (^1H a 200 MHz, ^{13}C a 50 MHz) o Bruker AM-400 (^1H a 400 MHz) usando CDCl_3 (a no ser que se indique lo contrario) como disolvente. Los desplazamientos químicos se pueden expresar en δ (ppm) con respecto al TMS interno. *Puntos de fusión*: las determinaciones de los puntos de fusión se pueden llevar a cabo en tubos capilares abiertos usando un aparato capilar para puntos de fusión Buchi B-545 ó con un accesorio para puntos de fusión Mettler-Toledo FP-81 con procesador FP-900. Los puntos de fusión no están corregidos.

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

[0231] Se puede preparar (-)- Δ^8 -THC crudo (2a) de una manera similar a la que se describe posteriormente para la preparación de (\pm)- Δ^8 -THC crudo, excepto que se usa (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol en lugar de (\pm)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol.

35 6.2 Ejemplo 2: preparación de (+)- Δ^8 -THC

[0232] Se puede preparar (+)- Δ^8 -THC crudo (2b) de una manera similar a la que se describe posteriormente para la preparación de (\pm)- Δ^8 -THC crudo, excepto que se usa (-)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol en lugar de (\pm)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol.

6.3 Ejemplo 3: preparación de trans-(-)- Δ^9 -THC en dos partes

40 **[0233]** *Síntesis de (-)-CBD (3a)*: una solución de (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol en diclorometano se adiciona gota a gota durante 1 hora a una mezcla agitada de olivetol, cloruro de cinc, agua y diclorometano a 40 °C. La mezcla se agita durante unos 30 minutos adicionales a 40 °C. La mezcla se enfría a 25 °C, se vierte en agua helada, y la mezcla bifásica resultante se agita durante 20 minutos a 0 °C. La fase orgánica resultante se puede recoger y lavar dos veces con agua fría. La fase orgánica se puede recoger y concentrar a presión reducida para proporcionar un primer residuo. El análisis (GC) del primer residuo puede contener más de un 50 % de (-)-CBD, así como *abn*-CBD, olivetol y olivetol dialquilado.

50 **[0234]** El primer residuo se puede disolver en *n*-heptano, y la solución resultante se puede mezclar con un volumen aproximadamente igual de solución de hidróxido de sodio al 10 %. La fase orgánica resultante se puede recoger, se puede lavar con agua, y concentrar a presión reducida para proporcionar un segundo residuo marrón aceitoso. Se espera que el análisis (GC) del segundo residuo contenga más de un 60 % de (-)-CBD, así como una cantidad considerablemente menor de olivetol dialquilado.

[0235] El segundo residuo se puede destilar fraccionadamente (171 ° a 178 °C; 0,1 mm Hg) para proporcionar un destilado, del cual se espera que contenga más de un 70 % de (-)-CBD.

[0236] A continuación el destilado se puede disolver en heptano a 57 °C y se puede filtrar. El filtrado resultante se enfría entonces a entre 0 ° y 5 °C y se siembra con (-)-CBD cristalino en polvo (3a). A continuación la solución sembrada se puede agitar a entre 0 ° y 5 °C durante 5 horas y a continuación a entre -15 ° y -20 °C durante 48 horas. La mezcla resultante se puede filtrar, y el sólido resultante se puede lavar con heptano frío. A continuación, el sólido se seca a presión reducida a 40 °C para proporcionar (-)-CBD (3a) de una pureza mayor que el 95 %. La estructura del (-)-CBD (3a) así producido se puede confirmar mediante espectroscopia ¹H NMR.

[0237] *Síntesis de trans-(-)-Δ⁹-THC (1a)*: una solución de (-)-CBD cristalizado (3a) en diclorometano anhidro se puede adicionar gota a gota durante 1 hora a una solución agitada de BF₃·Et₂O en diclorometano anhidro a -10 °C bajo una atmósfera de Ar. A continuación, la mezcla se puede agitar durante 2 horas a -10 °C y se puede verter en agua helada. La mezcla bifásica resultante se agita adicionalmente entonces durante 20 minutos a 0 °C. La fase orgánica resultante se puede recoger, lavar secuencialmente con agua fría, bicarbonato sódico acuoso al 7 %, y agua. A continuación, la fase orgánica se puede secar con Na₂SO₄ y filtrar. El filtrado resultante se puede concentrar a presión reducida a 40 °C y se espera que proporcione trans-(-)-Δ⁹-THC (1a) en forma de un aceite amarillo que tiene una pureza de aproximadamente el 80 %.

6.4 Ejemplo 4: preparación de trans-(-)-Δ⁹-THC

[0238] Una mezcla de olivetol, cloruro de cinc, y diclorometano anhidro se agita a 40 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de Ar. Una solución de (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol y diclorometano se adiciona gota a gota durante 1 hora a la mezcla agitada que contiene olivetol, y la mezcla resultante se agita entonces durante unos 40 minutos adicionales a 40 °C. A continuación, la mezcla se puede enfriar a -10 °C, y seguidamente se adiciona gota a gota una solución de BF₃Et₂O en diclorometano anhidro durante una hora. La mezcla resultante se puede agitar entonces durante 1,5 horas a -10 °C. A continuación se adiciona agua fría, y la fase orgánica resultante se puede recoger entonces y lavar con agua fría, bicarbonato sódico acuoso al 7 %, y agua. A continuación, la fase orgánica se puede secar con Na₂SO₄ y filtrar. El filtrado resultante se puede concentrar entonces bajo presión reducida para proporcionar trans-(-)-Δ⁹-THC crudo (1a) en forma de un aceite marrón.

[0239] El aceite de trans-(-)-Δ⁹-THC crudo se puede disolver en heptano y la mezcla resultante se puede lavar a continuación minuciosamente con NaOH al 10 % y agua, se puede secar sobre Na₂SO₄, y a continuación filtrar. El filtrado resultante se puede concentrar a continuación bajo presión reducida para proporcionar un primer residuo crudo que contiene trans-(-)-Δ⁹-THC (1a). Se espera también que el residuo crudo contenga Δ⁸-THC (2a), y Δ⁹-iso-THC.

[0240] Este primer residuo crudo se puede disolver en heptano para proporcionar una solución que a continuación se puede extraer tres veces con NaOH al 9 % en metanol al 80 %. Los extractos metanólicos básicos combinados se acidifican a continuación a aproximadamente un pH 7 con ácido cítrico al 20 % y a continuación se extraen tres veces con heptano. Las fracciones orgánicas combinadas se pueden lavar a continuación con agua, se pueden secar sobre Na₂SO₄, y a continuación filtrar. El filtrado resultante se puede concentrar entonces bajo presión reducida para proporcionar un residuo crudo que contiene aproximadamente un 40 % en peso (HPLC) de trans-(-)-Δ⁹-THC.

6.5 Ejemplo 5: preparación de trans-(+)-Δ⁹-THC

[0241] *Síntesis de (+)-CBD crudo (3b)*: una mezcla de olivetol, cloruro de cinc, agua y diclorometano se somete a reflujo durante 1 hora. Una solución de (-)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol en diclorometano se adiciona gota a gota durante 0,75 horas a la mezcla en reflujo, y a continuación la mezcla de la reacción resultante se mezcla durante 0,5 horas a reflujo. La mezcla se puede enfriar entonces a 25 °C, se adiciona agua helada, y la mezcla bifásica resultante se puede agitar a continuación durante 20 minutos a 0 °C. A continuación la fase orgánica resultante se recoge, se lava dos veces con agua y a continuación con NaHCO₃ al 5 %. La fase orgánica se seca a continuación sobre Na₂SO₄, se filtra, y a continuación se puede concentrar bajo presión reducida para proporcionar un primer residuo de (+)-CBD crudo. El primer residuo de (+)-CBD crudo se puede purificar entonces mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente MTBE/hexano) para proporcionar un segundo residuo de (+)-CBD crudo.

[0242] *Síntesis de (+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato) (4b)*: una solución de cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo en diclorometano se adiciona gota a gota a una mezcla agitada del segundo residuo de (+)-CBD crudo, 4, N,N-dimetilaminopiridina, piridina, y diclorometano a entre 0 ° y 5 °C. A continuación, la mezcla se deja calentar a 25 °C y se agita durante 2 horas a 25 °C. La mezcla se puede verter entonces en una mezcla de HCl al 37 %, hielo, y diclorometano. A continuación, la fase orgánica resultante se puede recoger, lavar secuencialmente con salmuera, y NaHCO₃ al 5 %, se puede secar sobre Na₂SO₄, y a continuación filtrar. El filtrado resultante a continuación se puede concentrar a 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 se agita durante la noche a 25 °C y a continuación se filtra. El precipitado resultante se puede lavar entonces tres veces con una

mezcla 10:1 (vol:vol) de isopropanol y etilacetato, y se puede secar a presión reducida para proporcionar (+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato) cristalino (4b).

5 **[0243]** *Síntesis de (+)-CBD (3b)*: una mezcla del (+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato) cristalino (4b), butilamina, y tolueno, se agita a temperatura ambiente durante 12 horas y a continuación se concentra a presión reducida. El residuo resultante se puede purificar entonces mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente hexano:MTBE (70:1 (v:v))) para proporcionar (+)-CBD en forma de un aceite, que a continuación se puede disolver en hexano y se almacena durante la noche a -15 °C. A continuación, la mezcla resultante se puede filtrar, y el sólido resultante se puede secar entonces a presión reducida para proporcionar (+)-CBD (3b) en forma de cristales blancos, que pueden tener una pureza de aproximadamente el 98 % (por GC). *Síntesis de trans-(+)- Δ^9 -THC*: una solución de BF₃·Et₂O en diclorometano anhidro se adiciona gota a gota con agitación durante 1 hora a una solución de (+)-CBD cristalino (3a) en diclorometano anhidro a -5 °C. La mezcla resultante se agita durante 1,5 horas a -5 °C. A continuación, la mezcla se adiciona a una mezcla de hielo y NaHCO₃ al 7 %. La fase orgánica resultante se puede recoger entonces y la fase acuosa se puede extraer dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄, y a continuación se filtran. A continuación, el filtrado resultante se puede concentrar a presión reducida a 40 °C. El residuo resultante se puede purificar entonces mediante cromatografía de columna en gel de sílice (fase estacionaria) usando MTBE:hexano (1:100 a 3:100 (v:v)) como eluyente para proporcionar trans-(+)- Δ^9 -THC crudo (1b), del cual se espera que presente una pureza de aproximadamente el 90 % y que tenga un aspecto de un aceite amarillo.

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

25 **[0244]** Una mezcla de olivetol, cloruro de cinc, y diclorometano anhidro se agita a 40 °C durante 1 hora. Una solución de (-)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol en diclorometano anhidro se adiciona gota a gota durante 1 hora a 40 °C a la mezcla que contiene olivetol agitada, y a continuación la mezcla resultante se agita durante unos 40 minutos adicionales a 40 °C. La mezcla se puede enfriar entonces a -10 °C, y a continuación una solución de BF₃·Et₂O en diclorometano anhidro se puede adicionar gota a gota durante 1 hora a -10 °C. A continuación, la mezcla se agita durante 30 minutos a -10 °C. Seguidamente se adiciona agua fría, y la mezcla bifásica resultante se agita durante unos 20 minutos adicionales a 0 °C. Las fases orgánicas resultantes se recogen, se lavan secuencialmente con agua fría, bicarbonato sódico acuoso al 5 %, y agua. A continuación, la fase orgánica se puede concentrar bajo presión reducida a 40 °C, y el residuo resultante se puede disolver entonces en *n*-heptano a 25 °C. A continuación, la solución resultante se lava secuencialmente con KOH acuoso al 10 % y agua, a continuación se seca con MgSO₄, y se filtra. El filtrado resultante se puede concentrar entonces bajo presión reducida a 40 °C. A continuación, el residuo resultante se puede destilar fraccionadamente a presión reducida (0,1 mbar) para proporcionar trans-(+)- Δ^9 -THC (1b).

6.7 Ejemplo 7: preparación de trans-(+)- Δ^9 -THC

40 **[0245]** Una solución de BF₃·Et₂O en diclorometano anhidro se adiciona gota a gota con agitación durante 1 hora a una solución de (+)-CBD en diclorometano anhidro a -5 °C. El (±)-CBD usado en esta etapa se puede preparar según el método dado a conocer en el Ejemplo 3, anteriormente, excepto que, como reactivo, se usa (±)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol en lugar de (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol. A continuación, la mezcla resultante se agita durante 1,5 horas a -5 °C. La mezcla se puede adicionar entonces a NaHCO₃ al 7 %. A continuación, la fase orgánica resultante se recoge y la fase acuosa se puede extraer con diclorometano. La fase orgánica se lava entonces con salmuera y se puede secar con Na₂SO₄ y filtrar. A continuación, el filtrado resultante se puede concentrar bajo presión reducida. El residuo resultante se puede purificar entonces mediante cromatografía de 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, del cual se espera que tenga un aspecto de aceite amarillo. El trans-(±)- Δ^9 -THC oleoso preparado de esta manera se puede disolver a continuación en hexano, y la mezcla resultante se mantiene entonces a -15 °C durante 24 horas. A continuación, la mezcla resultante se filtra, se lava con hexano frío y se seca entonces a presión reducida para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC, del cual se espera que tenga un aspecto de cristales de color ligeramente rosa.

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

55 **[0246]** *Preparación de (-)-(1R,2R,S5)-2 feniltio-8-p-menten-1-ol*: una mezcla de óxido de (-)-limoneno (por ejemplo, que comprende una mezcla diastereomérica cis:trans aproximadamente 1:1; disponible en Aldrich Chemical, St. Louis, Missouri), tiofenol (por ejemplo, disponible en Fluka Chemical, Buchs, Suiza), carbonato potásico, N-N-dimetilformamida, y tolueno se agita a 117 °C durante 19 horas bajo una atmósfera de Ar. La mezcla a continuación se puede enfriar a 25 °C y se puede adicionar agua. A continuación, la fase orgánica resultante se puede recoger, y la capa de agua se puede extraer con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se pueden lavar entonces secuencialmente con agua y una solución al 15 % de salmuera. La fase orgánica se puede secar a continuación sobre Na₂SO₄ y filtrar, y el filtrado resultante se puede concentrar entonces bajo presión a 65 °C. El producto resultante, del que se

espera que tenga un aspecto de un aceite marrón, se puede destilar fraccionadamente a continuación a presión reducida para proporcionar óxido de (-)-*cis*-limoneno, el cual puede tener una pureza de aproximadamente el 90 % o mayor.

5 **[0247]** *Preparación de (1R,2R,4S)-1-hidroxi-8-p-menten-2-fenilsulfóxido*: se disuelve (-)-(1R,2R,4S)-2-feniltio-8-p-menten-1-ol en alcohol metílico con agitación a 25 °C bajo una atmósfera de Ar. La solución resultante se puede enfriar entonces a entre -10 °C y -5 °C. A continuación, una solución de OXONE® (peroximonosulfato de potasio, disponible en Aldrich Chemical) en agua se adiciona gota a gota a la solución de alcohol metílico durante 2 horas a entre -10 °C y -5 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante unos 30 minutos adicionales a entre -10 °C y -5 °C. La mezcla se puede calentar entonces a entre 20 °C y 25 °C, y a continuación se puede adicionar agua, y la mezcla bifásica resultante se puede extraer entonces con diclorometano. A continuación, las fases orgánicas combinadas se pueden secar sobre sulfato de sodio y filtrar, y el filtrado resultante se puede concentrar entonces a presión reducida a 60 °C para proporcionar un residuo. A continuación, el residuo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente:n-heptano/acetato de etilo 9:1 a continuación 8:2). Seguidamente, 15 las fracciones que contienen principalmente (1R,2R,4S)-1-hidroxi-8-p-menten-2-fenilsulfóxido se combinan y concentran al vacío durante 10 horas a entre 40 °C y 50 °C para proporcionar (1R,2R,4S)-1-hidroxi-8-p-menten-2-fenilsulfóxido en forma de una mezcla de dos diastereómeros. El producto se esta reacción se puede almacenar congelado.

20 **[0248]** *Preparación de (-)-cis-p-menta-2,8-dien-1-ol*: una mezcla de (1R,2R,4S)-1-hidroxi-8-p-menten-2-fenilsulfóxido y piperidina en dimetilsulfóxido se calienta a 163 °C bajo una atmósfera de Ar en flujo, y la mezcla resultante se agita a continuación a 163 °C durante 3 horas. La mezcla se puede enfriar entonces a entre 20 °C y 25 °C, se puede tratar con agua, y a continuación se extrae con éter dietílico. Las fases orgánicas se pueden combinar y lavar secuencialmente con HCl 1N, una solución al 7 % de hidrogenocarbonato de sodio, y salmuera, y a continuación se secan sobre sulfato sódico. La fase orgánica se puede concentrar a continuación bajo presión reducida. El residuo resultante se puede purificar entonces mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente:n-heptano seguido por n-heptano:acetato de etilo (1:9 (v:v))). Las fracciones que contienen principalmente (-)-*cis*-p-menta-2,8-dien-1-ol se combinan y concentran bajo presión reducida a entre 40 ° y 50 °C durante 10 horas para proporcionar (-)-*cis*-p-menta-2,8-dien-1-ol.

30 **[0249]** *Preparación de trans-(±)-Δ⁹-THC*: se prepara (+)-p-menta-2,8-dien-1-ol según se ha descrito anteriormente, excepto que, en lugar de óxido de (-)-limoneno, se usa óxido de (+)-limoneno (por ejemplo, que comprende aproximadamente una mezcla diastereomérica *cis/trans* 1:1). Una mezcla de olivetol, cloruro de cinc, y diclorometano anhidro se agita 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 se adiciona gota a gota durante 1 hora a 40 °C a la mezcla agitada que contiene olivetol, y a continuación la mezcla resultante se agita durante unos 40 minutos adicionales a 40 °C. La mezcla se puede enfriar entonces a -10 °C, y a continuación una solución de BF₃·Et₂O en diclorometano anhidro se adiciona gota a gota durante 1 hora a -10 °C. A continuación, la mezcla se puede agitar durante 30 minutos a -10 °C, y a continuación se puede adicionar agua fría. La mezcla bifásica resultante se agita entonces durante unos 20 minutos adicionales a 0 °C. A continuación, la fase orgánica resultante se puede recoger y lavar con agua fría, bicarbonato sódico acuoso al 8 %, y agua. A continuación, la fase orgánica se puede concentrar bajo presión reducida a 40 °C. El residuo resultante se puede disolver entonces en n-heptano a 25 °C y lavar con KOH acuoso al 10 % durante 40 minutos a 25 °C, y a continuación se puede lavar con agua. La fase orgánica se puede concentrar entonces bajo presión reducida a 50 °C para proporcionar (±)-Δ⁹-THC crudo, del cual se 45 espera que tenga el aspecto de un aceite marrón.

[0250] A continuación, aceite de (±)-Δ⁹-THC crudo preparado de esta manera se puede disolver en una cantidad mínima de heptano y seguidamente se puede purificar mediante cromatografía en una única pasada usando un equipo de cromatografía preparativa Merck-Knauer PP K-1800 con un cilindro (por ejemplo, 50 mm x 210 mm de LUNA CM 10 Δm; capacidades de carga 600 mg; eluyente: n-heptano). Fracciones que contienen trans-(+)-Δ⁹-THC se combinan y concentran bajo presión reducida a 40 °C para proporcionar trans-(±)-Δ⁹-THC (1), el cual puede presentar una pureza mayor que el 90 %.

6.9 Ejemplo 9: preparación de trans-(±)-Δ⁹-THC

[0251] Una mezcla de olivetol, cloruro de cinc, y diclorometano anhidro se agita a 40 °C durante 1 hora. A continuación, una solución de (±)-p-menta-2,8-dien-1-ol en diclorometano anhidro se adiciona gota a gota durante 1 hora a 40 °C a la mezcla agitada que contiene olivetol, y la mezcla resultante se agita entonces durante unas 0,50 horas adicionales a 40 °C. A continuación, la mezcla se puede enfriar a -10 °C, y una solución de BF₃·Et₂O en diclorometano anhidro se adiciona entonces gota a gota a la mezcla durante 1 hora a -10 °C. La mezcla se agita entonces durante 0,50 horas a -10 °C, y a continuación se puede adicionar agua fría con agitación para formar una mezcla bifásica. La fase orgánica a continuación se recoge y se lava con agua fría, bicarbonato sódico acuoso al 5 %, y agua. A continuación, la fase orgánica se puede secar sobre Na₂SO₄ y filtrar, y el filtrado resultante se puede concentrar entonces bajo presión reducida para proporcionar un primer residuo de trans-(±)-Δ⁹-THC crudo.

[0252] A continuación, el primer residuo de trans-(±)- Δ^9 -THC crudo se puede disolver en heptano, y la solución resultante se puede lavar a continuación con NaOH al 10 %, y agua. A continuación, la solución orgánica se puede secar por destilación azeotrópica y concentrar bajo presión reducida para proporcionar un segundo residuo de trans-(±)- Δ^9 -THC crudo.

5 **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 crudos**

10 **[0253]** Se puede preparar trans(-)- Δ^9 -THC según se describe en el Ejemplo 9 para preparar residuo de trans-(±)- Δ^9 -THC, excepto que, en lugar de (±)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol, se usa (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol. El trans(-)- Δ^9 -THC crudo preparado de esta manera puede ser aproximadamente el 40 % en peso de trans(-)- Δ^9 -THC, según se determina por HPLC.

[0254] Se puede preparar trans(+)- Δ^9 -THC según se describe en el Ejemplo 9 para preparar residuo de trans-(±)- Δ^9 -THC, excepto que, en lugar de (±)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol, se usa (-)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol. El trans(+)- Δ^9 -THC crudo preparado de esta manera puede ser aproximadamente el 35 % en peso de trans(+)- Δ^9 -THC, por HPLC.

15 **[0255]** El trans(-)- Δ^9 -THC crudo y trans(+)- Δ^9 -THC crudo se pueden disolver juntos en heptano a 25 °C. A continuación, la solución resultante se mezcla con una solución de NaOH acuoso al 9%:metanol (20:80 (v:v)). A continuación, las fases metánicas se combinan y se tratan con ácido cítrico al 10 % a entre 0 °C y aproximadamente 5 °C hasta que el pH es aproximadamente 7. A continuación se adiciona heptano, y la fase orgánica resultante se lava con agua. La fase orgánica se puede secar entonces sobre Na₂SO₄ y filtrar, y el filtrado resultante se puede concentrar a continuación bajo presión reducida para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC crudo. El trans-(±)- Δ^9 -THC crudo preparado de esta manera puede tener una pureza (HPLC) de aproximadamente el 45 %, y se espera que sea un aceite marrón.

20 **[0256]** A continuación el trans-(±)- Δ^9 -THC crudo se puede disolver en heptano, y la solución resultante se enfría entonces a 0 °C y se siembra con (±)- Δ^9 -THC cristalino. A continuación, la mezcla resultante se puede enfriar adicionalmente a -15 °C durante 12 horas y filtrar. El sólido resultante se puede lavar entonces con heptano frío y se puede secar bajo presión reducida para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -THC. El trans-(±)- Δ^9 -THC puede tener una pureza mayor que el 95 % y se espera que presente un aspecto de un sólido cristalino blanco. Por otra parte, se espera que el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino preparado de esa manera conserve ese aspecto blanco durante por lo menos tres días a 25 °C. La estabilidad del trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino se puede monitorizar, en función de las condiciones de almacenamiento, usando métodos analíticos de HPLC conocidos en la técnica que son capaces de separar y detectar impurezas cannabinoides. De esta manera, se puede demostrar que el API trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de la presente invención es más estable al aire, a la temperatura, y a la luz en comparación con el enantiómero trans(-)- Δ^9 -THC puro.

35 **6.11 Ejemplo 11: preparación de (±)- Δ^9 -THC a partir de (±)- Δ^8 -THC**

[0257] *Preparación de (±)- Δ^8 -THC:* una solución de ácido metanosulfónico en diclorometano se adiciona a una solución de olivetol y (±)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol en diclorometano. La mezcla resultante se puede someter a reflujo durante 4 horas con eliminación de agua usando un separador Dean-Stark. A continuación, la mezcla se enfría a 25 °C y se trata con NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica resultante se puede recoger a continuación y concentrar bajo presión reducida. El residuo resultante se disuelve en heptano y se lava con NaOH al 10 %, y las fases orgánicas resultantes se pueden concentrar bajo presión reducida para proporcionar (±)- Δ^8 -THC crudo, el cual puede tener una pureza mayor que el 65 %.

40 **[0258]** *Preparación de (±)-9-cloro-trans-hexahidrocannabinol:* una mezcla del (±)- Δ^8 -THC crudo, cloruro de cinc, y diclorometano anhidro se agita durante 0,5 horas a 25 °C bajo una atmósfera de Ar. A continuación, la mezcla se enfría a 0 °C, y se hace burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la mezcla durante 1,5 horas. La mezcla se puede verter entonces en un baño de hielo, y la mezcla bifásica resultante se puede agitar durante 1 hora a entre 0 y 5 °C. A continuación, la fase orgánica se puede recoger y lavar secuencialmente con agua fría, solución de bicarbonato sódico al 8 %, y agua. A continuación, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtra. El filtrado resultante se concentra entonces bajo presión reducida a 30 °C. A continuación, el residuo resultante se puede disolver en *n*-heptano, enfriar a 0 °C, y sembrar con (±)-9-cloro-trans-hexahidrocannabinol. A continuación, la mezcla resultante se agita a 0 °C durante 5 horas, se enfría a -15 °C, y se agita a -15 °C durante 60 horas. A continuación, la mezcla se puede filtrar y el sólido resultante se lava con *n*-heptano frío. El sólido se puede secar entonces bajo presión reducida a 50 °C para proporcionar (±)-9-cloro-trans-hexohidrocannabinol. La pureza del (±)-9-cloro-trans-hexohidrocannabinol preparado de esta manera puede superar el 99 %, según se analiza mediante HPLC.

55 **[0259]** *Preparación de (±)- Δ^9 -THC:* una mezcla de tert-amilato de potasio, el (±)-9-cloro-trans-hexohidrocannabinol preparado según anteriormente, y tolueno anhidro se agita durante 75 minutos a 65 °C. A continuación, la mezcla se enfría a 25 °C y se vierte en agua helada. La fase orgánica resultante se puede recoger entonces y lavar secuencialmente con agua fría, bicarbonato sódico al 7 %, y agua. A

continuación, la fase orgánica se puede secar sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrar bajo presión reducida. El residuo resultante se puede disolver entonces en n-heptano, enfriar a 0 °C, y a continuación sembrar (±)-Δ⁹-THC. A continuación, la mezcla resultante se puede agitar a 0 °C durante 5 horas, enfriar a -15 °C, y a continuación agitar a -15 °C durante 60 horas. A continuación, la mezcla se puede filtrar y el sólido resultante se puede lavar con n-heptano frío. El sólido se puede secar entonces bajo presión reducida a 50 °C para proporcionar (±)-Δ⁹-THC, el cual puede tener una pureza (HPLC) mayor que el 95 %.

6.12 Ejemplo 12: purificación de (±)-Δ⁹-THC

[0260] Preparación de *m*-nitrobencenosulfonato de (±)-Δ⁹-THC: una mezcla de (±)-Δ⁹-THC crudo (por ejemplo, el segundo residuo crudo preparado según el método del Ejemplo 9, anteriormente) se puede combinar con cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo, trietilamina, y diclorometano, y a continuación agitar a 25 °C durante 1 hora. A continuación, la mezcla resultante se puede tratar con agua fría, tras lo cual la fase orgánica resultante se puede recoger y lavar secuencialmente con HCl al 10 %, agua, NaHCO₃ al 5 % y agua. A continuación, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra. El filtrado resultante se puede concentrar entonces bajo presión reducida para proporcionar un primer residuo de *m*-nitrobencenosulfonato de (±)-Δ⁹-THC crudo, el cual puede tener una pureza de aproximadamente el 40 % en peso (por HPLC).

[0261] Este primer residuo de *m*-nitrobencenosulfonato de (+)-Δ⁹-THC crudo se puede disolver a continuación en isopropanol a 50 °C. A continuación, la solución resultante se enfría a temperatura ambiente, se siembra con *m*-nitrobencenosulfonato de (±)-Δ⁹-THC cristalino en polvo, se enfría a 0 °C, y a continuación se agita durante 12 horas a 0 °C. La mezcla resultante a continuación se filtra, y el sólido resultante se puede lavar con heptano frío, y secar bajo presión reducida para proporcionar un segundo residuo de *m*-nitrobencenosulfonato de (±)-Δ⁹-THC crudo en forma de un sólido amarillo. Este segundo residuo de *m*-nitrobencenosulfonato de (±)-Δ⁹-THC crudo, según HPLC, puede tener una pureza mayor que el 75 %.

[0262] A continuación, el segundo *m*-nitrobencenosulfonato de (±)-Δ⁹-THC crudo se puede disolver en diclorometano. La solución resultante se puede destilar mientras se adiciona continuamente gota a gota isopropanol a la mezcla. La destilación se detiene cuando la temperatura de los vapores en la cabeza de la columna alcanza 82,4 °C. El contenido del recipiente de destilación se enfría a continuación a entre 0 °C y 5 °C, y la suspensión resultante se agita durante 12 horas a entre 0 °C y aproximadamente 5 °C. A continuación, la suspensión se puede filtrar, y el sólido resultante se lava con heptano frío y a continuación se seca bajo presión reducida para proporcionar *m*-nitrobencenosulfonato de (±)-Δ⁹-THC cristalino, el cual puede tener una pureza del 99,0 % determinada por HPLC.

[0263] Preparación de (±)-Δ⁹-THC: una mezcla del *m*-nitrobencenosulfonato de (±)-Δ⁹-THC cristalino preparado tal como anteriormente, NaOH al 50 %, y metanol se agita a 50 °C durante aproximadamente entre 1 y 2 horas y a continuación se enfría a temperatura ambiente. A continuación la mezcla enfriada se puede mezclar con agua fría seguida por la adición de HCl al 10 % hasta que el pH es aproximadamente 7. La mezcla resultante se puede extraer entonces con heptano, y el extracto orgánico se lava secuencialmente con NaHCO₃ al 7 % y agua. A continuación, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra. A continuación, el filtrado resultante se puede concentrar bajo presión para proporcionar (±)-Δ⁹-THC crudo. El análisis (HPLC) del producto crudo indica que se puede obtener una pureza mayor que el 92 % en peso de (+)-Δ⁹-THC.

[0264] El (±)-Δ⁹-THC crudo se puede disolver a continuación en heptano a 40 °C. A continuación, la solución resultante se enfría a 0 °C, se siembra con (±)-Δ⁹-THC cristalino en polvo, y se agita durante 12 horas a -15 °C. La mezcla resultante se puede filtrar entonces y el sólido resultante se lava con heptano frío. A continuación, el sólido se seca bajo presión reducida para proporcionar (±)-Δ⁹-THC en forma de cristales blanquecinos. Este (±)-Δ⁹-THC cristalino es estable a 25 °C en presencia de aire e iluminación de laboratorio. Por otra parte, el análisis por HPLC del producto indica que se puede obtener una pureza del 99,0 %.

6.13 Ejemplo 13: preparación de (+)-Δ⁹-THC cristalino a partir de trans-(-)-Δ⁹-THC y trans-(+)-Δ⁹-THC

[0265] Una solución de trans-(-)-Δ⁹-THC (1a) y trans-(+)-Δ⁹-THC (1b) en heptano se enfría a 0 °C, se siembra con trans-(+)-Δ⁹-THC, y se agita durante 5 horas a 0 °C. La mezcla resultante se enfría a -15 °C y se agita durante unas 48 horas adicionales a -15 °C. A continuación la mezcla se filtra, y el sólido resultante se lava con n-heptano frío. El sólido recuperado se seca a continuación bajo presión reducida a 35 °C para proporcionar (±)-Δ⁹-THC crudo, el cual puede tener una pureza mayor que el 93 %.

[0266] A continuación, este (±)-Δ⁹-THC crudo se puede disolver en heptano a 50 °C, y la mezcla se enfría a 0 °C con agitación. La mezcla resultante se puede agitar entonces a 0 °C durante 2 horas, se enfría a -15 °C, y se agita durante unas 48 horas adicionales a -15 °C. A continuación, la mezcla se puede filtrar y el sólido cristalino resultante se lava con n-heptano frío. El sólido obtenido se seca a continuación

bajo presión reducida a 35 °C para proporcionar (\pm)- Δ^9 -THC cristalino que puede tener una pureza mayor que el 97 %.

6.14 Ejemplo 14: preparación de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino

5 [0267] Se disuelven en heptano trans-(+)- Δ^9 -THC, obtenido por ejemplo por cromatografía enantioselectiva de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino tal como se describe en el Ejemplo 16 posteriormente, y trans(-)- Δ^9 -THC que se puede obtener según el método del Ejemplo 4 anterior. La solución resultante se puede enfriar a 0 °C y sembrar con (\pm)- Δ^9 -THC cristalino. La mezcla resultante se agita durante 5 horas a 0 °C, y a continuación durante 72 horas a -15 °C. La mezcla resultante se filtra y el sólido se lava con heptano
10 frío. A continuación, el sólido se seca bajo presión reducida a 35 °C para proporcionar (+)- Δ^9 -THC cristalino, el cual puede tener una pureza mayor que el 98 %.

6.15 Ejemplo 15: preparación de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino

[0268] Se pueden preparar trans(-)- Δ^9 -THC crudo y trans-(+)- Δ^9 -THC crudo mediante procesos descritos, respectivamente, en los anteriores Ejemplos 4 y 6. Trans(-)- Δ^9 -THC crudo y trans-(+)- Δ^9 -THC
15 crudo en heptano se pueden mezclar con una solución cáustica metanólica que contiene un cáustico al 50 %, agua, y metanol durante 20 minutos a 25 °C. La fase (inferior) cáustica metanólica púrpura resultante se puede recoger, y la fase orgánica se mezcla nuevamente con una solución cáustica metanólica que contiene cáustico al 50 %, agua, y metanol durante 20 minutos a 25 °C. La fase cáustica metanólica resultante se puede recoger, y se puede adicionar una solución al 10 % de ácido cítrico en agua a las
20 fases cáusticas metanólicas combinadas para reducir el pH a aproximadamente 7. A continuación, la mezcla amarilla que se obtiene como resultado se puede extraer con heptano. La fase orgánica resultante se puede recoger y lavar con agua, secar sobre Na_2SO_4 , y filtrar. El filtrado resultante se puede secar por destilación azeotrópica y concentrar bajo presión reducida. El aceite rojo que se produce se puede disolver en heptano, enfriar a 0 °C, y sembrar con (\pm)- Δ^9 -THC cristalino. La mezcla resultante se puede enfriar a -15 °C y agitar a -15 °C durante 12 horas. La mezcla resultante se puede filtrar por succión, y el sólido se puede lavar con heptano frío. El sólido amarillo resultante se deja secar bajo succión para
25 proporcionar (\pm)- Δ^9 -THC crudo.

[0269] El (\pm)- Δ^9 -THC crudo se puede disolver en heptano a 50 °C, y la solución resultante se enfría a -
30 10 °C durante entre 2 y 3 horas. La mezcla resultante se puede filtrar por succión y el sólido se puede lavar 3 veces con heptano frío. A continuación, el sólido se deja secar bajo succión para proporcionar (\pm)- Δ^9 -THC en forma de cristales blancos, que pueden tener una pureza mayor que el 95 %.

6.16 Ejemplo 16: resolución de trans(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC a partir de (\pm)- Δ^9 -THC

[0270] (\pm)- Δ^9 -THC preparado según cualquiera de los procedimientos anteriores se puede separar por
35 cromatografía flash en una columna Merck usando Chiralpak[®] ADT™ 20 μm quiral (Daicel, Tokio, Japón) como fase estacionaria (capacidad de carga 500 mg por inyección, UV a 228 nm) y n-heptano:2-propanol (95:5 (v:v)) como fase móvil. Las fracciones que contienen solamente el isómero trans(-)- Δ^9 -THC se pueden combinar y los volátiles se pueden eliminar usando un evaporador rotatorio a entre 35 ° y 40 °C para proporcionar trans(-)- Δ^9 -THC (1a). De esta manera, se puede aislar trans(-)- Δ^9 -THC con una pureza de hasta el 99,9 %.

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

[0271] (\pm)- Δ^9 -THC cristalino, preparado según cualquiera de los procedimientos anteriores, se puede disolver en una mezcla de heptano:2-propanol (95:5 (v:v)). A continuación, la solución resultante se inyecta en una columna de tipo "Load and Lock" de acero inoxidable de 2 pulgadas (Varian) rellena con sílice modificada quiral Chiralpak[®] AD (Chiral Technologies, Inc. Exton, PA). Se puede llevar a cabo una
45 elución en condiciones isocráticas con una solución de heptano:isopropanol (95:5 (v:v)) a una temperatura de aproximadamente 25 °C y con un caudal de 250 mL de eluyente/minuto. La detección de compuestos en el eluyente se puede llevar a cabo mediante absorción de UV a 235 nm.

[0272] El trans-(+)- Δ^9 -THC se eluirá en primer lugar, y los eluyentes de trans-(+)- Δ^9 -THC combinados se pueden concentrar bajo presión reducida para proporcionar trans-(+)- Δ^9 -THC (1b) en forma de un
50 aceite amarillo rojizo.

[0273] El trans(-)- Δ^9 -THC se eluirá después del trans-(+)- Δ^9 -THC, y los eluyentes de trans(-)- Δ^9 -THC combinados se pueden concentrar bajo presión reducida para proporcionar trans(-)- Δ^9 -THC (1a) en forma de un aceite viscoso espeso de color amarillo rojizo. El producto de trans(-)- Δ^9 -THC preparado de esta manera puede tener una pureza mayor que el 99 %.

6.18 Ejemplo 18: resolución de trans(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC a partir de (+)- Δ^9 -THC

[0274] (\pm)- Δ^9 -THC cristalino, por ejemplo, preparado según cualquiera de los procedimientos anteriores, se puede disolver en una mezcla de heptano:IPA (95:5 (v:v)) para proporcionar una solución al 10 % en peso. Una porción de la solución al 10 % se inyecta en una columna de acero inoxidable de 220 x 50 mm (Merck) rellena con sílice modificada quiral de 20 mm Chiralpak[®] AD (Daciel, Tokio, Japón). La elución se puede llevar a cabo en condiciones isocráticas con una solución de disolvente heptano:2-propanol (95:5 (v:v)) a aproximadamente 25 °C y con un caudal de 200 mL de eluyente/minuto. La detección de productos en el eluyente se puede llevar a cabo mediante absorción de UV a 228 nm.

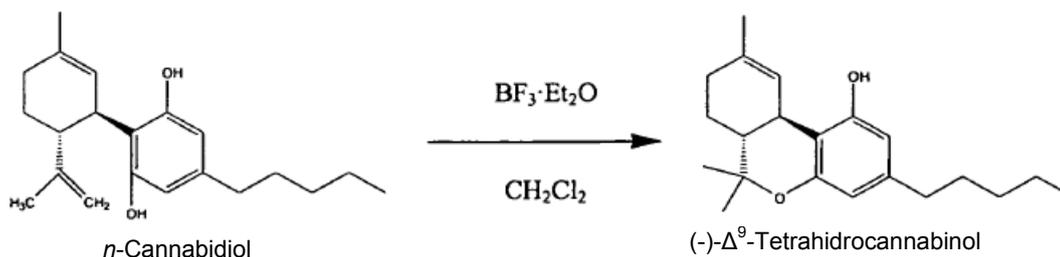
[0275] Las fracciones que contienen (+)- Δ^9 -THC se pueden combinar y concentrar bajo presión reducida para proporcionar (+)- Δ^9 -THC en forma de aceite amarillo rojizo que tiene una pureza de aproximadamente el 97,0 %.

[0276] Las fracciones que contienen trans(-)- Δ^9 -THC se pueden combinar y concentrar bajo presión reducida para proporcionar trans(-)- Δ^9 -THC (1a) en forma de un aceite viscoso espeso de color amarillo rojizo que tiene una pureza del 99,9 %. Este producto se almacena en un congelador y se protege de la luz y el oxígeno.

6.19 Ejemplo 19: preparación y caracterización de trans-(\pm)- Δ^9 -THC cristalino

6.19.1 Preparación de (-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol a partir de *n*-Cannabidiol

[2771]



[0278] Un reactor de 250 mL se cargó con diclorometano (240 g) y trifluoruro de boro eterato (8,4 g) y se llenó con argón. La solución resultante se enfrió a -10 °C y la solución de *n*-cannabidiol (15,0 g) en diclorometano (60 g) se adicionó gota a gota a la mezcla durante un periodo de 1 hora a -10 °C. La mezcla de la reacción se agitó durante unas dos horas adicionales a la misma temperatura (-10 °C). Se analizó una muestra tomada después de 1,5 horas (por cromatografía de gases) y se observó que la misma contenía (-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol ((-)- Δ^9 -THC) (80,8 %), *n*-cannabidiol (CBD) (4,46 %) y Δ^8 -iso-THC (12,3 %).

[0279] La mezcla de la reacción se vertió en agua helada (100 g) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a 0 °C. La capa de diclorometano se lavó sucesivamente con agua fría (50 g), solución diluida de hidrogenocarbonato de sodio (50 g) y agua (50 g). La solución de diclorometano se secó sobre sulfato de sodio anhidro (15 g), y el disolvente se evaporó a presión reducida a 40 °C (es decir, temperatura del baño de agua) para proporcionar 14,9 g de un aceite amarillo (rendimiento 99 %) que contenía 81,8 % de (-)- Δ^9 -THC, según un análisis por HPLC.

6.19.2 Preparación de (+)- Δ^9 -THC

[0280] Se preparó (+)- Δ^9 -THC mediante separación cromatográfica de Δ^9 -THC racémico en un instrumento de cromatografía preparativa (Merck-Knauer PP K-1800) (Knauer; Berlín, Alemania). El Δ^9 -THC racémico se separó por cromatografía flash a través de una columna Merck (210 x 50 mm) (Merck; Darmstadt, Alemania) rellena con fase estacionaria quiral de 20 μm Chiralpak[®] AD[™] (Diacel, Tokio, Japón) (capacidad de carga: 500 mg por inyección) con detección de UV a 228 nm. La elución se llevó a cabo con *n*-heptano/2-propanol 95:5 (v/v), caudal 200 mL/minuto a entre 20 y 25 °C. Las fracciones que contenían (+)- Δ^9 -THC puro se combinaron y se evaporaron a sequedad en un evaporador rotatorio bajo presión reducida a una temperatura (baño de agua) de entre 35 y 40 °C. El secado finalizó cuando el producto alcanzó un peso constante (la pérdida de peso es menor que el 0,2 % entre 5 y 6 horas con un vacío menor que 1,0 mbar) para proporcionar el compuesto objetivo (+)- Δ^9 -THC. La muestra combinada, que se usó en la siguiente etapa (preparación de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino), presentaba una pureza (HPLC) del 94,3 %.

6.19.3 Preparación de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino

[0281] Un reactor de 100 mL se cargó con una solución de producto crudo que comprendía (-)- Δ^9 -THC (3,36 g; 81,8 %) y (+)- Δ^9 -THC (2,76 g; 94,3 %) en *n*-heptano (6,5). La solución se sembró con Δ^9 -THC racémico (0,01 g), a 0 °C y se continuó agitándola durante 5 horas a 0 °C. La mezcla se enfrió a -15 °C y

5 se agitó durante 48 horas a la misma temperatura. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó en el filtro con *n*-heptano frío (6,0 g) y se secó bajo presión reducida a 35 °C (temperatura del baño de agua) hasta un peso constante para proporcionar 3,5 g de Δ^9 -THC racémico. Después de dos recristalizaciones desde el *n*-heptano, se obtuvieron 2,0 g de Δ^9 -THC racémico cristalino. Este material se caracterizó por difracción de rayos X en polvo, HPLC, determinación de puntos de fusión, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), y espectroscopia infrarroja (FTIR), según se ofrece en las siguientes seis secciones.

6.19.4 Difracción de rayos X en polvo (PXRD) de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino

10 **[0282]** El patrón de difracción de rayos X en polvo de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino se determinó según métodos conocidos en la técnica usando el sistema de rayos x en polvo X'Pert Pro MPD, PANALYTICAL (Philips/PANalytical Inc., Natick, MA) (radiación CuK α , goniómetro PW3050/60, detector PW3015/20 RTMS (X'Celerator). El análisis se realizó con el goniómetro funcionando en modo continuo ajustado para un recuento de 6,35 segundos por paso de 0,017 durante un intervalo dos-theta de entre 5 ° y 35 °. Los resultados se muestran en la FIG. 1 y se resumen en la Tabla 1.

TABLA 1

Posición [° 2Theta]	Altura (recuentos)	FWHM [° 2Theta]	Separación d [Å]	Intensidad relativa [%]
6,6692	19.498,80	0,1937	13,24282	100,00
7,5065	371,92	0,2442	11,76756	1,91
8,2160	6.175,19	0,2022	10,75285	31,67
10,0639	452,67	0,1833	8,78223	2,32
12,0785	2.719,63	0,2648	7,32158	13,95
12,5994	3.096,56	0,1849	7,01999	15,88
13,4115	1.526,84	0,1946	6,59672	7,83
15,7538	3.687,75	0,2438	5,62076	18,91
16,7992	3.184,87	0,2996	5,27328	16,33
16,9469	3.842,66	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	1.149,05	0,3438	4,66985	5,89
19,4280	1.481,36	0,2117	4,56526	7,60
20,3297	5.867,26	0,2421	4,36478	30,09
21,3925	2.243,64	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. Análisis por HPLC de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino

[0283] El análisis por HPLC se llevó a cabo usando un Sistema LaChrom 2 (Merck-Hitachi; Merck KGaA, Darmstadt, Alemania/Hitachi Instruments, Inc. Separation Systems Group, San Jose, CA) e indicó una pureza del 98,8 % (FIG. 2). La columna usada fue una columna de 150 x 4,6 mm Hypersil BDS C18 de 3 micras. Fase móvil (A: metanol, B: agua, C: THF); A71%/B24%/C5% durante 25 minutos, gradiente a A71%/B5%/C24% en 10 minutos, A71%/B5%/C24% durante 10 minutos, caudal: 1 mL/minuto; Detección: detector de UV longitud de onda fija (228 nm); Temperatura: 25 °C.

[0284] Los resultados se presentan en la FIG. 2.

10 6.19.6 Punto de fusión del (\pm)- Δ^9 -THC cristalino

[0285] El punto de fusión de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino se midió usando un instrumento para puntos de fusión Büchi, B-545 (Zúrich, Suiza). Se determinó que el punto de fusión estaba entre 63,3 y 64,0 °C.

6.19.7. Calorimetría diferencial de barrido del (\pm)- Δ^9 -THC cristalino

[0286] La calorimetría diferencial de barrido del (\pm)- Δ^9 -THC cristalino se realizó usando un instrumento Mettler Toledo DSC822e (Mettler Toledo; Columbus, Ohio). Se midieron de forma precisa aproximadamente 7 mg de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino en una cápsula de aluminio de 40 microlitros y se sellaron por engatillado con una tapa perforada. La muestra se calentó al 10 °C/minuto pasando por un intervalo de entre 25 °C y 320 °C con una purga con gas nitrógeno.

[0287] Los resultados se representan en la FIG. 3.

20 6.19.8 Análisis termogravimétrico del (\pm)- Δ^9 -THC cristalino

[0288] El análisis termogravimétrico se realizó usando un instrumento Mettler Toledo TGA/SDTA851a. En una cápsula cerámica se midieron de forma precisa aproximadamente 15 mg de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino. La muestra se calentó a 10 °C/minuto pasando por el intervalo de entre 25 °C y 320 °C con una purga con gas nitrógeno.

[0289] Los resultados se representan en la FIG. 4.

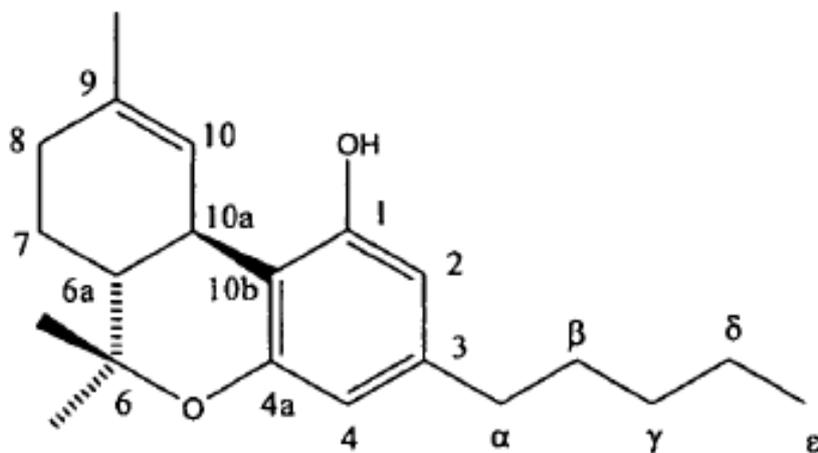
6.19.9 Espectroscopia infrarroja de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino

[0290] Los espectros infrarrojos se adquirieron usando un espectrómetro Nicolet Impact 410 FT-IR (Nicolet Instrument Corporation, Madison, WI) equipado con un Accesorio de Reflectancia Difusa EasiDiff, de Pike Technologies (Madison, WI), usando una dispersión del 5 % de una muestra de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino de la invención en bromuro de potasio. El espectro se registró con una resolución de 4 cm⁻¹ usando una referencia 64 y 64 barridos de muestras pasando por el intervalo de números de onda que va desde 400 cm⁻¹ a 4.000 cm⁻¹. Se registraron picos principales en 3.325, 2.926, 2.863, 1.622, 1.578, 1.509, 1.420, 1.332, 1.270, 1.233, 1.186, 1.128, 1.113, 1.091, 1.051, 1.034, 1.009, 992, 972, 921, 909, 876, 846, 807, 772, 727, 694, y 654 cm⁻¹.

[0291] Los espectros obtenidos se representan en la FIG. 5A y la FIG. 5B.

6.19.10 Espectroscopia ¹H y ¹³C NMR de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino

[0292] El trans-(\pm)- Δ^9 -THC cristalino preparado según los métodos dados a conocer en el presente documento se ha caracterizado también tanto por ¹H NMR (FIG. 6A a 6D) como por ¹³C NMR (FIG. 7A a 7D). Los datos en las siguientes Tablas 2 y 3 se proporcionan para ser comparados con los datos, respectivamente, de la FIG. 6A a 6D y la FIG. 7A a 7D.

Estructura química del (-)- Δ^9 -THC

[0293] La Tabla 2 proporciona un resumen de una comparación de Desplazamientos Químicos, en una ^1H NMR, de un Patrón de Referencia de (-)- Δ^9 -THC con valores bibliográficos (Taylor et al. (1966) J. Am. Chem. Soc. 88: 367)

Tabla 2

Protón	Desplazamiento Químico Expt. Bibliografía		Multiplicidad	Número de protones	J (Hz) Expt. Bibliografía	
	Expt.	Bibliografía			Expt.	Bibliografía
Aromático	6,13	6,12	d	1	1,2	-
	6,26	6,32	d	1	1,5	-
Olefinico	6,29	6,42	d	1	-	-
10aH	3,20	3,14	br d	1	-	-
CH ₃ Olefinico	1,69	1,65	s	3	-	-
di-CH ₃ gem	1,09	1,08	s	3	-	-
	1,42	1,38	s	3	-	-
Ω -CH ₃	0,88	0,88	t	3	-	-

5 [0294] La Tabla 3 proporciona un resumen de una comparación de Desplazamientos Químicos, en una ^{13}C NMR, de un Patrón de Referencia de (-)- Δ^9 -THC con valores bibliográficos (Archer et al. (1977), J. Org. Chem 42:490)

Tabla 3

Carbono	Desplazamiento Químico (ppm)		Carbono	Desplazamiento Químico (ppm) Expt. Bibliografía	
	Expt.	Bibliografía		Expt.	Bibliografía
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	6 α -CH ₃	19,4	19,2
C(4)	110,0	109,8	6 β -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			
<p>Los espectros de ^1H NMR obtenidos tras el análisis de trans-(\pm)-Δ^9-THC cristalino preparado según los métodos dados a conocer en el presente documento se presentan en la FIG. 6A a 6D.</p> <p>Los espectros de ^{13}C NMR obtenidos tras el análisis de trans-(\pm)-Δ^9-THC cristalino preparado según los métodos dados a conocer en el presente documento se presentan en la FIG. 7A a 7D.</p>					

5 **[0295]** La presente invención no queda limitada en cuanto a alcance por las realizaciones específicas dadas a conocer en los Ejemplos, que pretenden ser simplemente ilustraciones de algunos aspectos de la invención, y cualquier realización que sea funcionalmente equivalente se sitúa dentro del alcance de esta invención. De hecho, para aquellos expertos en la materia se pondrán de manifiesto varias modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en el presente documento, y las mismas están destinadas a situarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol en forma cristalina y un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso como medicamento.
- 5 2. Composición farmacéutica que comprende trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, en donde dicha composición está formulada con trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol en forma cristalina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso como medicamento.
3. Forma de dosificación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol en forma cristalina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso como medicamento.
- 10 4. Forma de dosificación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, en donde dicha forma de dosificación está formulada con trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol en forma cristalina, para su uso como medicamento.
- 15 5. Composición farmacéutica o forma de dosificación para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino comprende por lo menos un 95 %, preferentemente por lo menos un 98 %, más preferentemente por lo menos un 99 %, todavía más preferentemente por lo menos un 99,5 % y de la forma más preferente por lo menos un 99,9 % en peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha composición.
- 20 6. Composición farmacéutica o forma de dosificación para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino consta esencialmente de trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol.
- 25 7. Composición farmacéutica o forma de dosificación para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la relación molar de trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol con respecto a trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol está dentro de un intervalo de entre 0,8:1,2 y 1,2:0,8, preferentemente dentro de un intervalo de entre 0,9:1,1 y 1,1:0,9, más preferentemente entre 0,95:1,05 y 1,05:0,95 y de la forma más preferente 1:1.
8. Forma de dosificación para uso de la reivindicación 3 ó 4, en donde dicha cantidad de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino está dentro de un intervalo de entre 0,1 mg y 100 mg, preferentemente dentro de un intervalo de entre 0,5 mg y 75 mg, más preferentemente entre 2 mg y 50 mg, y de la forma más preferente entre 5 mg y 25 mg.
- 30 9. Forma de dosificación para uso de la reivindicación 3 ó 4, en donde dicha cantidad de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino es 80 mg, 40 mg, 20 mg, 10 mg ó 5 mg.
- 35 10. Composición farmacéutica o forma de dosificación para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino se prepara mediante un proceso que comprende:
 - 35 I) dejar que trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalicen desde una primera composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y un disolvente orgánico no polar para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtiene:
 - 40 (a) formando una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;
 - (b) separando el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la fase alcohólico-cáustica; y
 - 45 (c) haciendo entrar en contacto el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la etapa (b), con un disolvente orgánico no polar para formar la primera composición; o
 - 50 II) dejar que trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalicen desde una primera composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y un disolvente orgánico no polar para proporcionar trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtiene:
 - (a) formando una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;

(b) separando el trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la fase alcohólico-cáustica; y

(c) haciendo entrar en contacto el trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la etapa (b) con trans(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y un disolvente orgánico no polar para formar la primera composición; o

5 III) dejar que trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalicen desde una primera composición que comprende trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y un disolvente orgánico no polar para proporcionar trans(\pm)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtiene:

10 (a) formando una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene trans(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;

(b) separando el trans(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la fase alcohólico-cáustica; y

15 (c) haciendo entrar en contacto el trans(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la etapa (b) con trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y un disolvente orgánico no polar para formar la primera composición; o

20 IV) dejar que trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalicen desde una primera composición orgánica que comprende trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y un disolvente orgánico no polar, para proporcionar trans(\pm)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la primera composición orgánica se obtiene:

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

(b) separando la fase alcohólico-cáustica de la primera fase orgánica;

25 (c) haciendo entrar en contacto la fase alcohólico-cáustica separada con ácido para proporcionar una fase alcohólica tratada con ácido que contiene trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;

(d) formando una segunda composición bifásica que comprende (i) la fase alcohólica tratada con ácido de la etapa (c) y (ii) una segunda fase orgánica;

30 (e) separando la segunda fase orgánica de la etapa (d) que contiene trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol; y

(f) haciendo entrar en contacto la segunda fase orgánica separada de la etapa (e) con un disolvente orgánico no polar para formar la primera composición orgánica; o

35 V) dejar que trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalicen desde una segunda composición orgánica que comprende trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y un disolvente orgánico no polar, para proporcionar trans(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la segunda composición orgánica se obtiene:

40 (a) formando una primera composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene el trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;

(b) separando la fase alcohólico-cáustica de la primera fase orgánica;

45 (c) haciendo entrar en contacto la fase alcohólico-cáustica separada con ácido para proporcionar una fase alcohólica tratada con ácido que contiene trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;

(d) formando una segunda composición bifásica que comprende la fase alcohólica tratada con ácido de la etapa (c) y una segunda fase orgánica;

(e) separando la segunda fase orgánica de la etapa (d) que contiene trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol; y

50 (f) haciendo entrar en contacto la segunda fase orgánica separada de la etapa (e) con trans(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y un disolvente orgánico no polar para formar la segunda composición orgánica; o

- 5 VI) dejar que trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalicen desde una segunda composición orgánica que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y un disolvente orgánico no polar, para proporcionar trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la segunda composición orgánica se obtiene:
- (a) formando una primera composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;
- (b) separando la fase alcohólico-cáustica de la primera fase orgánica;
- 10 (c) haciendo entrar en contacto la fase alcohólico-cáustica separada con ácido para proporcionar una fase alcohólica tratada con ácido que contiene trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;
- (d) formando una segunda composición bifásica que comprende la fase alcohólica tratada con ácido de la etapa (c) y una segunda fase orgánica;
- 15 (e) separando la segunda fase orgánica de la etapa (d) que contiene trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol; y
- (f) haciendo entrar en contacto la segunda fase orgánica separada de la etapa (e) con trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y un disolvente orgánico no polar para formar la segunda composición orgánica.
- 20 11. Forma de dosificación para uso de la reivindicación 3 ó 4, en donde la forma de dosificación es una forma de dosificación unitaria.
12. Forma de dosificación para uso de la reivindicación 11, que está adaptada para administración oral, administración parenteral, administración transmucosal, administración transdérmica, o administración por inhalación.
- 25 13. Forma de dosificación oral, cannabinoide, que comprende una primera composición y una segunda composición, en donde la primera composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de trans-(\pm)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol en forma cristalina, y la segunda composición comprende una cantidad eficaz de un agente que es adverso para la actividad farmacológica del trans-(\pm)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol en forma cristalina, preferentemente dicho agente se selecciona del grupo consistente en SR 141716 A, SR 144528, y combinaciones de los mismos, para su uso como medicamento.
- 30 14. Forma de dosificación oral, cannabinoide, de la reivindicación 13, en donde la segunda composición está recubierta con una capa interior soluble en ácidos y una capa exterior soluble en bases.
- 35 15. Forma de dosificación oral, cannabinoide, de la reivindicación 13, en donde dicho trans-(\pm)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino comprende por lo menos un 95 %, preferentemente por lo menos un 98 %, más preferentemente por lo menos un 99 %, todavía más preferentemente por lo menos un 99,5 % y de la forma más preferente por lo menos un 99,9 % en peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha primera composición.
- 40 16. Forma de dosificación oral, cannabinoide, de la reivindicación 13, en donde la primera composición y la segunda composición están cada una de ellas independientemente en una forma seleccionada del grupo consistente en polvos, gránulos, micropartículas, multipartículas, nanopartículas, perlas, y mezclas de los mismos, contenidos dentro de una cápsula; o
- 45 seleccionada del grupo consistente en polvos, gránulos, micropartículas, multipartículas, nanopartículas, y mezclas de los mismos, dispersados en una matriz farmacéuticamente aceptable.
17. Forma de dosificación oral, cannabinoide, de la reivindicación 13, en forma de un comprimido bicapa que tiene una primera capa que comprende la primera composición y una segunda capa que comprende la segunda composición, en donde el comprimido está recubierto con un recubrimiento que se disuelve en el estómago.
- 50 18. Forma de dosificación de liberación controlada, cannabinoide, adecuada para una dosificación de 8 horas, 12 horas ó 24 horas en un paciente humano, que comprende una matriz farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de trans-(\pm)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol en forma cristalina y un material farmacéuticamente aceptable de liberación controlada, para su uso como medicamento para administración oral.
- 55

19. Forma de dosificación de liberación controlada, cannabinoide, para uso de la reivindicación 18, en donde el material de liberación controlada se selecciona del grupo consistente en polímeros hidrófobos, polímeros hidrófilos, gomas, materiales derivados de proteínas, ceras, gomas laca, aceites, y mezclas de los mismos.
- 5 20. Forma de dosificación de liberación controlada, cannabinoide, para uso de la reivindicación 18, proporcionando, dicha forma de dosificación después de su administración a un paciente humano, una relación C_{24}/C_{max} de entre 0,55 y 1, preferentemente entre 0,55 y 0,85; más preferentemente entre 0,55 y 0,75; de la forma más preferente entre 0,60 y 0,70, y proporcionando dicha forma de dosificación un efecto terapéutico durante por lo menos 24 horas, en donde C_{max} es preferentemente una concentración de umbral subsicotrónico.
- 10 21. Forma de dosificación de liberación controlada, cannabinoide, para uso de la reivindicación 18, en donde dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino comprende por lo menos un 95 %, preferentemente por lo menos un 98 %, más preferentemente por lo menos un 99 %, todavía más preferentemente por lo menos un 99,5 % y de la forma más preferente por lo menos un 99,9 % en peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha forma de dosificación.
- 15 22. Forma de dosificación para uso de la reivindicación 18, en donde dicha matriz comprende una pluralidad de matrices multipartícula, en donde dichas matrices multipartícula preferentemente se comprimen obteniendo un comprimido, se disponen en una cápsula farmacéuticamente aceptable o se disponen en una suspensión farmacéuticamente aceptable.
- 20 23. Proceso para la preparación de una forma de dosificación cannabinoide, de liberación controlada, oral y sólida, según la reivindicación 18, que comprende la etapa de incorporar una cantidad terapéuticamente eficaz de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino en un material de liberación controlada farmacéuticamente aceptable, en donde el material de liberación controlada comprende una matriz seleccionada del grupo consistente en polímeros hidrófobos, polímeros hidrófilos, gomas, materiales derivados de proteínas, ceras, gomas laca, aceites, y mezclas de los mismos, formando una formulación matricial de liberación controlada, proporcionando, dicha forma de dosificación después de su administración a un paciente humano, una relación C_{24}/C_{max} de entre 0,55 y 1, preferentemente entre 0,55 y 0,85; más preferentemente entre 0,55 y 0,75, de la forma más preferente entre 0,60 y 0,70; y un efecto terapéutico durante por lo menos 24 horas, en donde dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol está presente en dicha forma de dosificación en forma cristalina.
- 25 24. Proceso de la reivindicación 23, en el que dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino comprende por lo menos un 95 %, preferentemente por lo menos un 98 %, más preferentemente por lo menos un 99 %, todavía más preferentemente por lo menos un 99,5 % y de la forma más preferente por lo menos un 99,9 % en peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha forma de dosificación.
- 30 25. Composición cannabinoide de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, en la que dicha composición está formulada con trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol en forma cristalina y un vehículo farmacéuticamente aceptable adaptado para administración transmucosal o transdérmica, para su uso como medicamento para administración transmucosal o transdérmica.
- 35 26. Composición cannabinoide para uso de la reivindicación 25, en la que dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino comprende por lo menos un 95 %, preferentemente por lo menos un 98 %, más preferentemente por lo menos un 99 %, todavía más preferentemente por lo menos un 99,5 % y de la forma más preferente por lo menos un 99,9 % en peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha composición.
- 40 27. Uso de una cantidad eficaz de la composición o la forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, emesis, pérdida de apetito o pérdida de peso, para el tratamiento de un mamífero que lo necesite.
- 45 28. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol en forma cristalina mezclado opcionalmente con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la producción de un medicamento, para ser administrado mediante deposición de trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol en los pulmones de un mamífero que lo necesite.
- 50 29. Uso de la reivindicación 28, en el que dicho trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino comprende por lo menos un 95 %, preferentemente por lo menos un 98 %, más preferentemente por lo menos un 99 %, todavía más preferentemente por lo menos un 99,5 % y de la forma más preferente por lo menos un 99,9 % en peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha composición.
- 55

30. Uso de la reivindicación 28, en el que dicho trans-(±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol cristalino, opcionalmente mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, está en una forma seleccionada del grupo consistente en polvos, gránulos, micropartículas, nanopartículas y mezclas de los mismos.
- 5 31. Uso de la reivindicación 28, en el que dicho trans-(±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol cristalino se aplica a los pulmones de dicho mamífero desde un dispositivo mecánico adecuado para administración pulmonar y capaz de depositar dicho trans-(±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol cristalino de un mamífero, seleccionado preferentemente del grupo consistente en inhalador de polvo, un inhalador de dosis unitaria, un inhalador de dosis medida, un pulverizador con bomba y un nebulizador.
- 10 32. Uso de una composición que comprende trans-(±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol, en la preparación de un medicamento que comprende mezclar una cantidad eficaz de trans-(±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol en forma cristalina y un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar una composición adecuada para administración al paciente.
- 15 33. Uso según la reivindicación 32, en el que la composición está en forma de una suspensión o en forma de un sólido seco o polvo seco.
34. Uso según la reivindicación 32, en el que la mezcla y la administración son llevadas a cabo por el paciente.
- 20 35. Uso según la reivindicación 32, en el que la administración se lleva a cabo inmediatamente después de mezclar el trans-(±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol cristalino y un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar la composición.
36. Composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en la que el trans-(±)-Δ⁹-THC cristalino está caracterizado por datos de difracción de rayos X en polvo que son totalmente equivalentes a

Posición [° 2Theta]	Altura (recuentos)	FWHM [° 2Theta]	Separación d [Å]	Intensidad relativa [%]
6,6692	19.498,80	0,1937	13,24282	100,00
7,5065	371,92	0,2442	11,76756	1,91
8,2160	6.175,19	0,2022	10,75285	31,67
10,0639	452,67	0,1833	8,78223	2,32
12,0785	2.719,63	0,2648	7,32158	13,95
12,5994	3.096,56	0,1849	7,01999	15,88
13,4115	1.526,84	0,1946	6,59672	7,83
15,7538	3.687,75	0,2438	5,62076	18,91
16,7992	3.184,87	0,2996	5,27328	16,33
16,9469	3.842,66	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	1.149,05	0,3438	4,66985	5,89
19,4280	1.481,36	0,2117	4,56526	7,60
20,3297	5.867,26	0,2421	4,36478	30,09
21,3925	2.243,64	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

37. Composición farmacéutica o forma de dosificación para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, 25, 26 y 36, para su uso en el tratamiento de dolor, emesis, pérdida de apetito o pérdida de peso.
- 5 38. Composición farmacéutica o forma de dosificación para uso de la reivindicación 37, en la que el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino, opcionalmente mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, se administra mediante la deposición de trans-(±)- Δ^9 -THC en los pulmones de un mamífero que lo necesite.
- 10 39. Composición farmacéutica o forma de dosificación para uso de la reivindicación 38, en la que dicho trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino comprende por lo menos un 95 %, preferentemente por lo menos un 98 %, más preferentemente por lo menos un 99 %, todavía más preferentemente por lo menos un 99,5 % y de la forma más preferente por lo menos un 99,9 % en peso de la cantidad total de cannabinoides en dicha composición o forma de dosificación.
- 15 40. Composición farmacéutica o forma de dosificación para uso de la reivindicación 38, en la que dicho trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino, opcionalmente mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, está en una forma seleccionada del grupo consistente en polvos, gránulos, micropartículas, nanopartículas y mezclas de los mismos.
- 20 41. Composición farmacéutica o forma de dosificación para uso de la reivindicación 38, en la que dicho trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino se aplica a los pulmones de dicho mamífero desde un dispositivo mecánico adecuado para administración pulmonar y capaz de depositar dicho trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino de un mamífero, seleccionado preferentemente del grupo consistente en inhalador de polvo, un inhalador de dosis unitaria, un inhalador de dosis medida, un pulverizador con bomba y un nebulizador.
- 25 42. Composición farmacéutica que comprende trans-(±)- Δ^9 -THC para uso en el tratamiento de dolor, emesis, pérdida de apetito o pérdida de peso, que comprende mezclar una cantidad eficaz de trans-(±)- Δ^9 -THC en forma cristalina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para proporcionar una composición adecuada para su administración al paciente.
43. Composición farmacéutica para uso de la reivindicación 42, en la que la composición está en forma de una suspensión o en forma de un sólido seco o polvo seco.
- 30 44. Composición farmacéutica para uso de la reivindicación 42, en la que la mezcla y la administración son llevadas a cabo por el paciente.
45. Composición farmacéutica para uso de la reivindicación 42, en la que la administración se lleva a cabo inmediatamente después de mezclar el trans-(±)- Δ^9 -THC cristalino y un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar la composición.

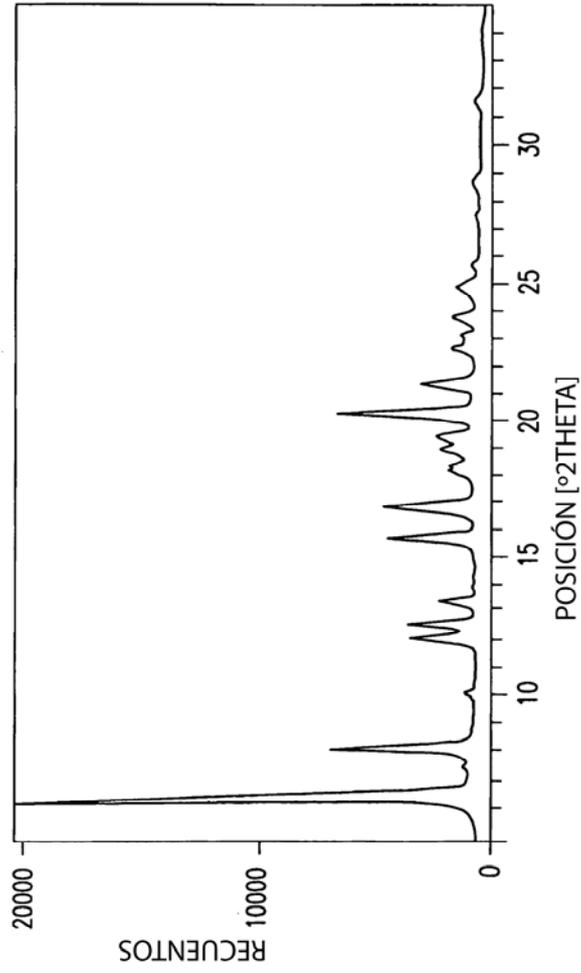


FIG.1

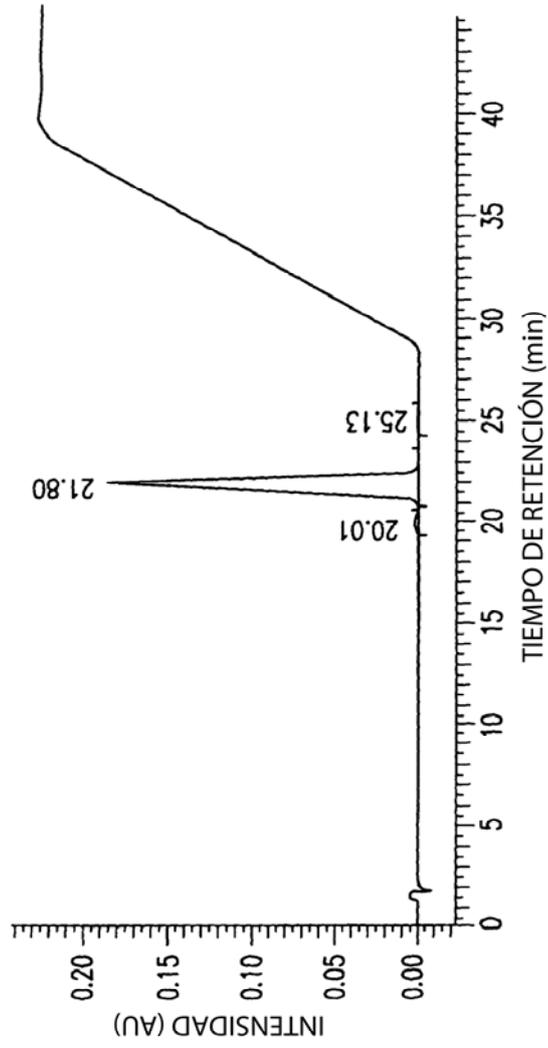


FIG.2

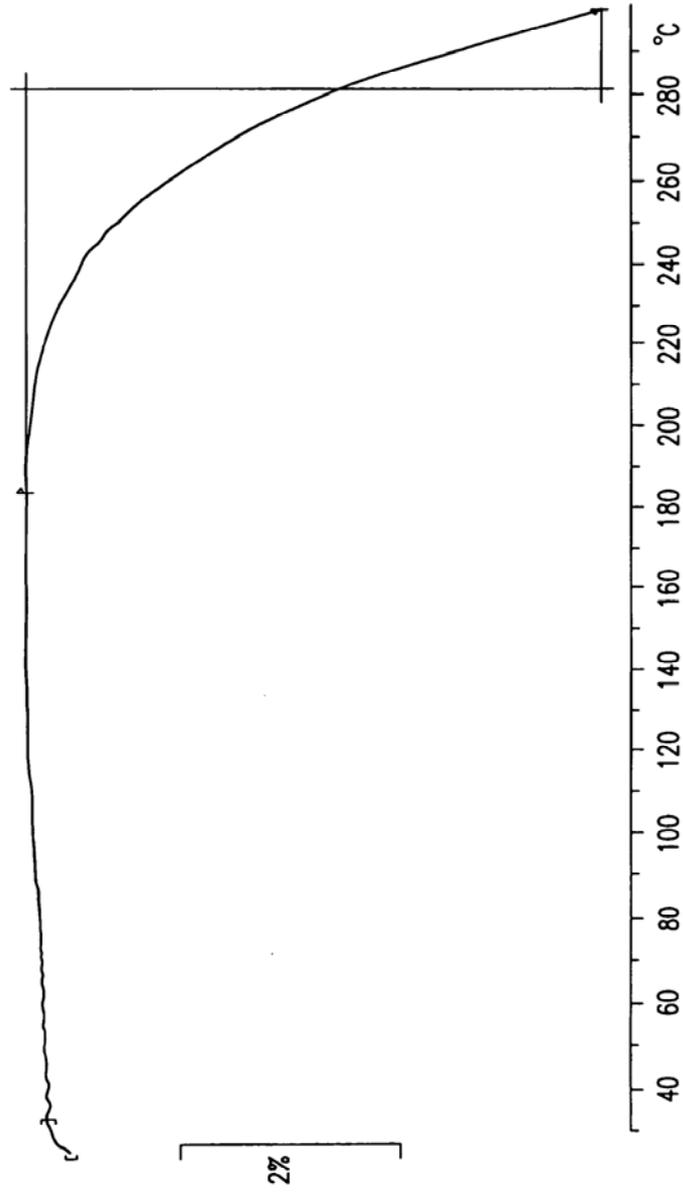


FIG.3

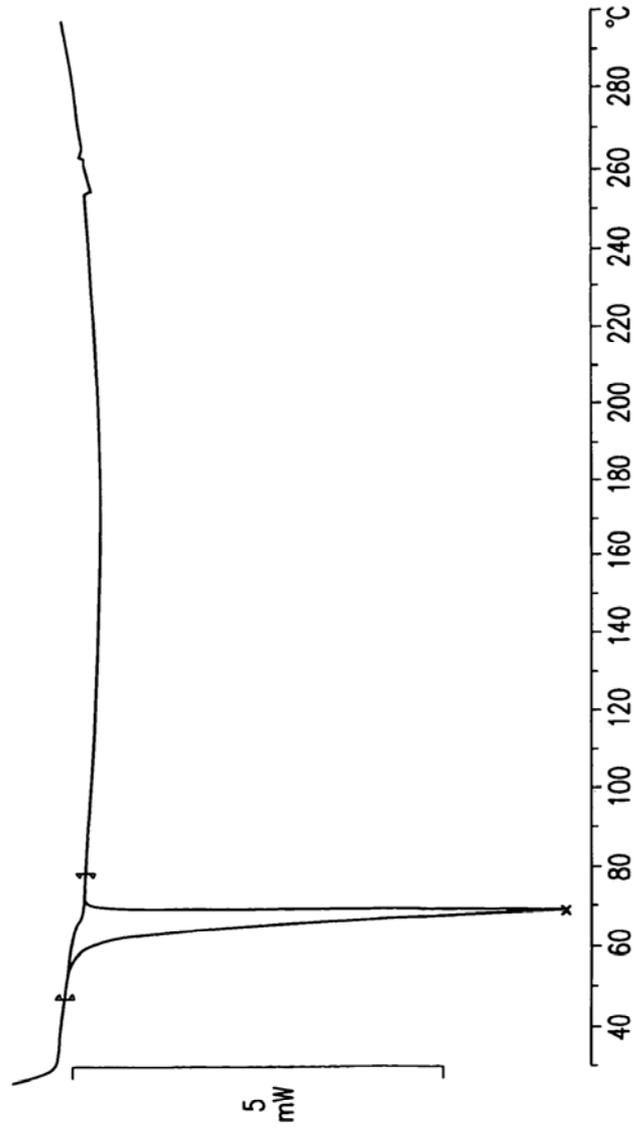


FIG.4

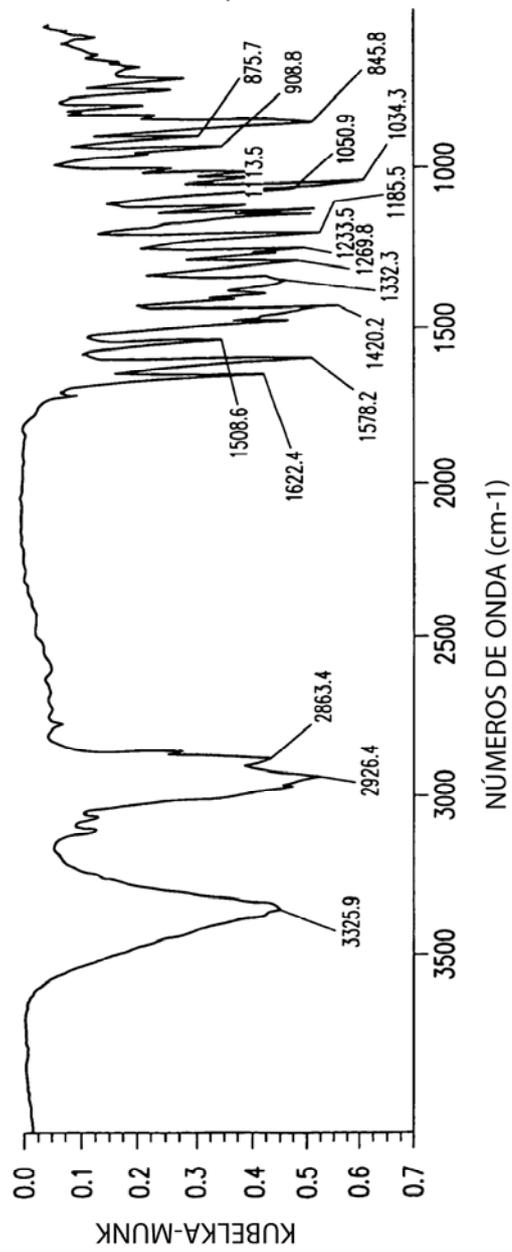


FIG.5A

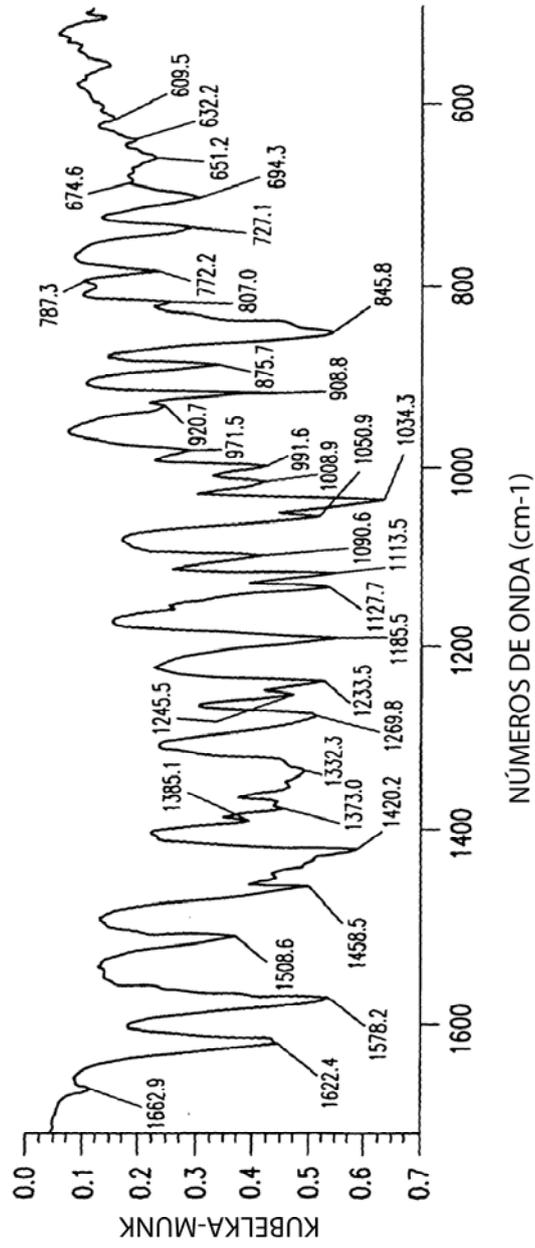


FIG.5B

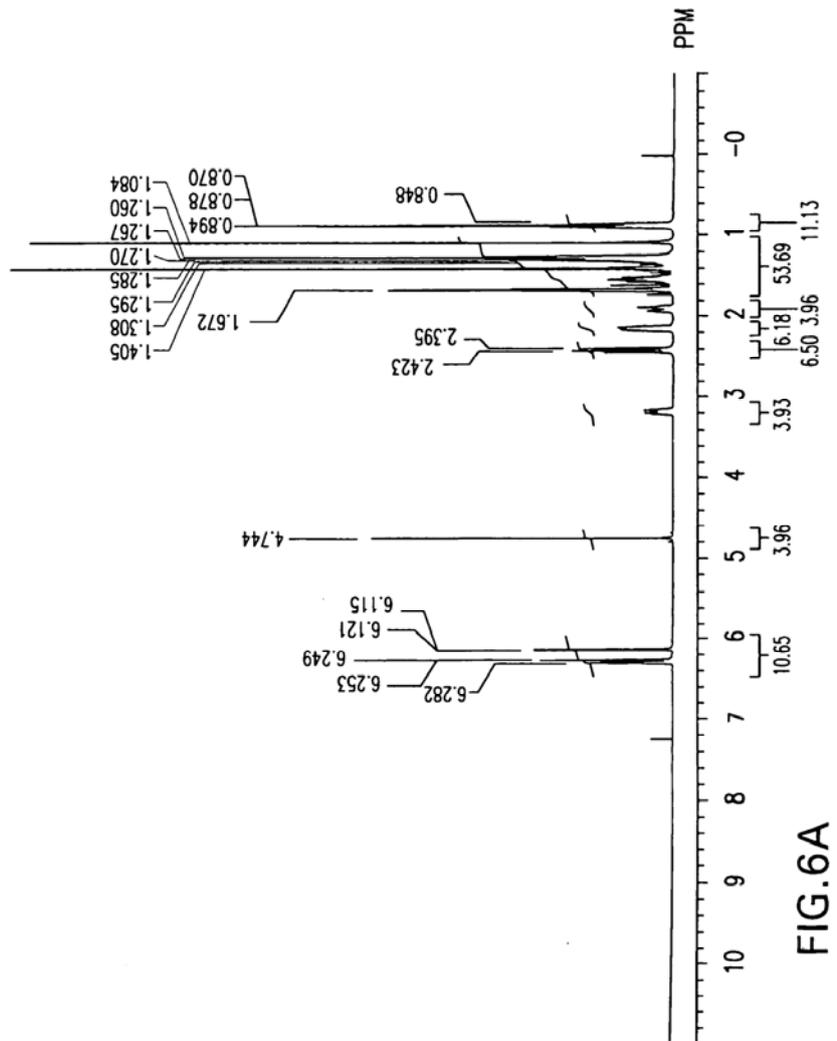


FIG. 6A

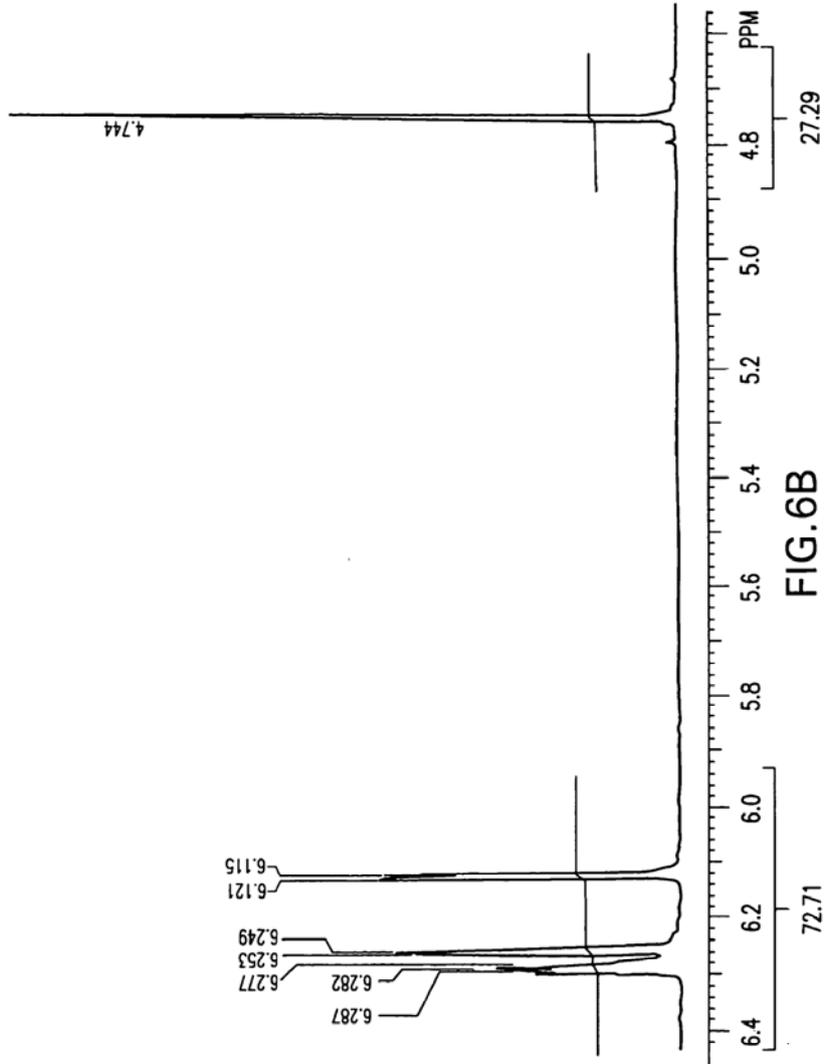
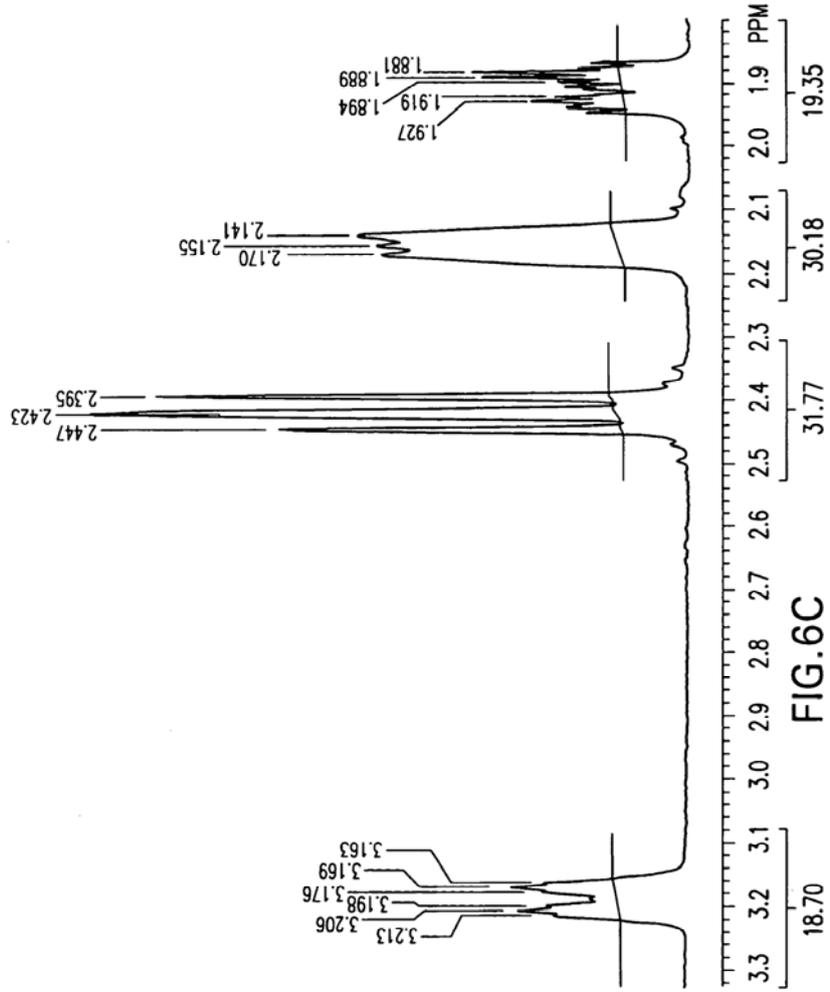
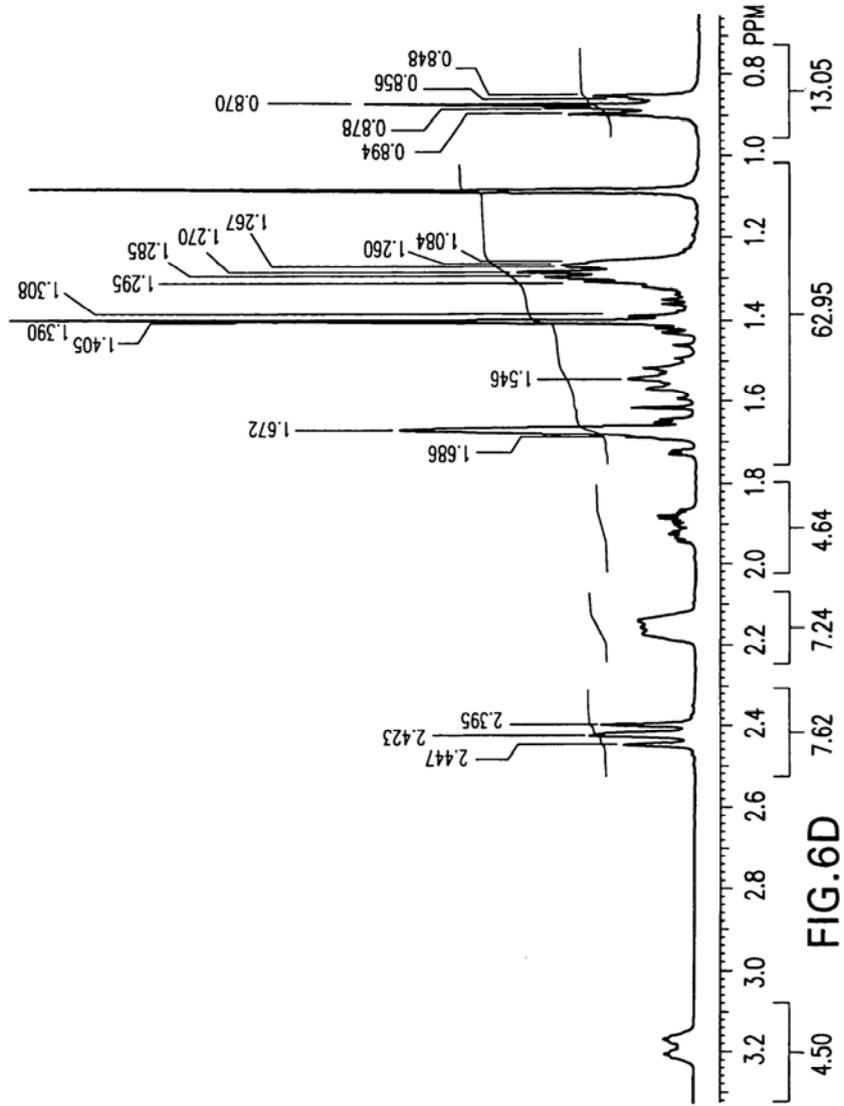
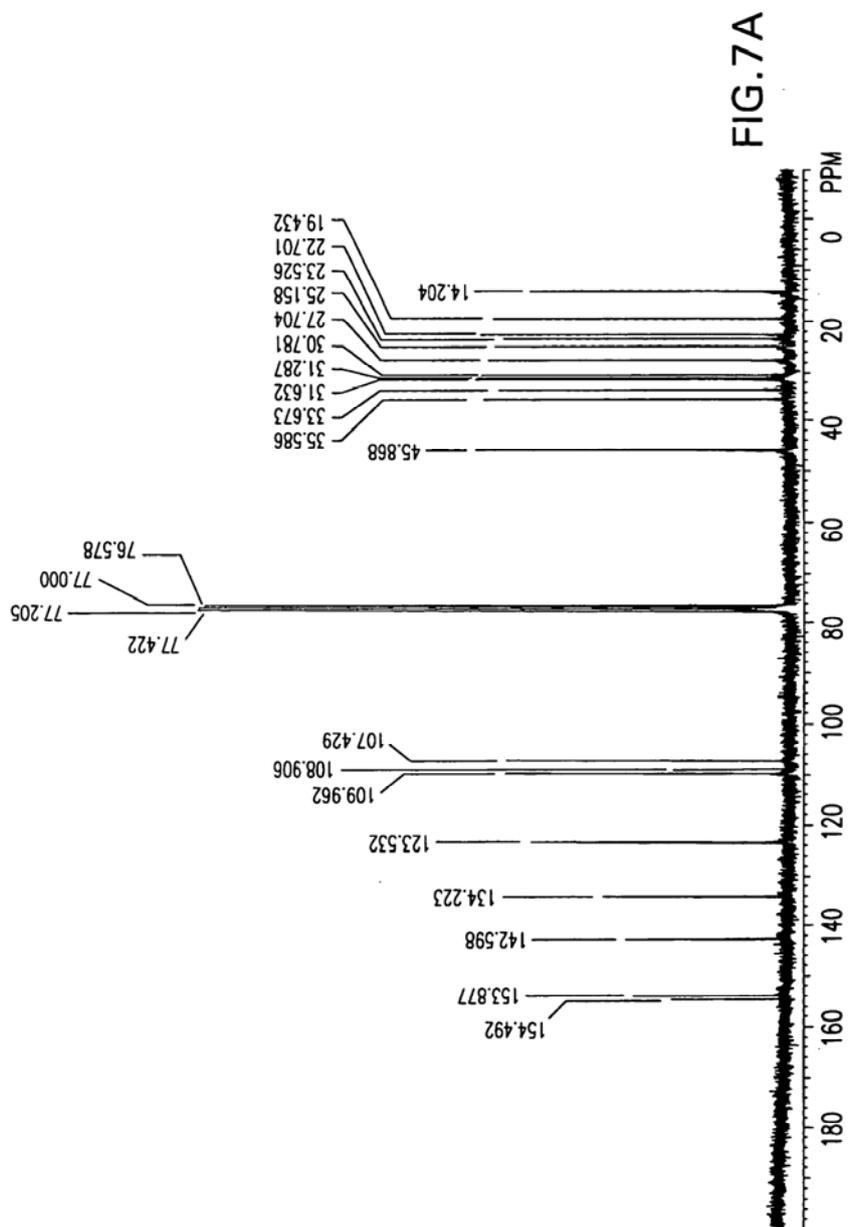


FIG. 6B







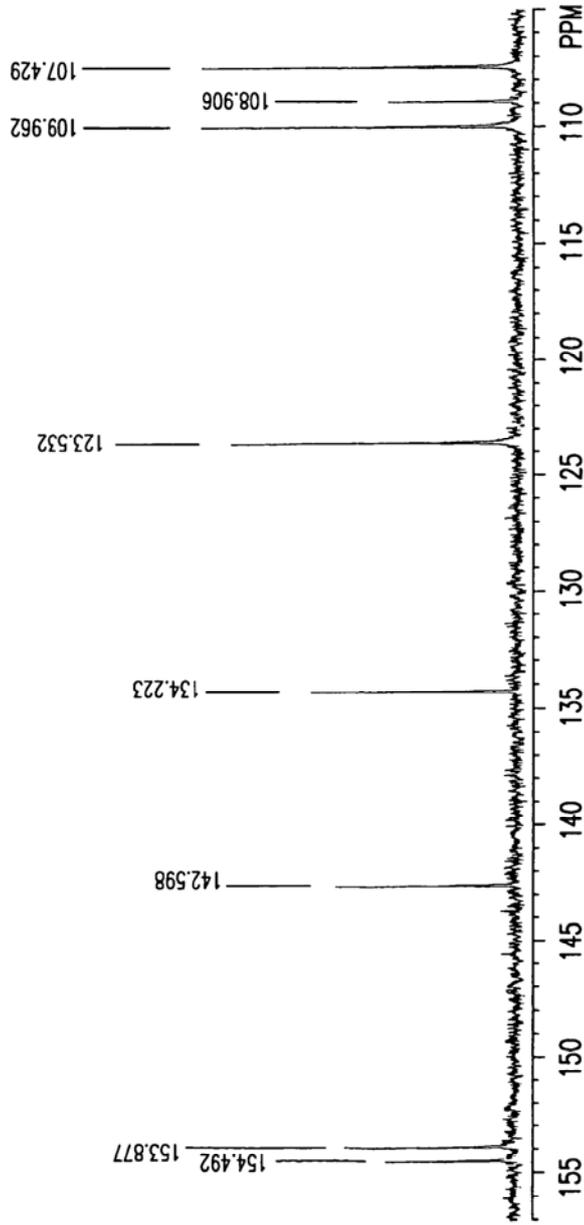


FIG.7B

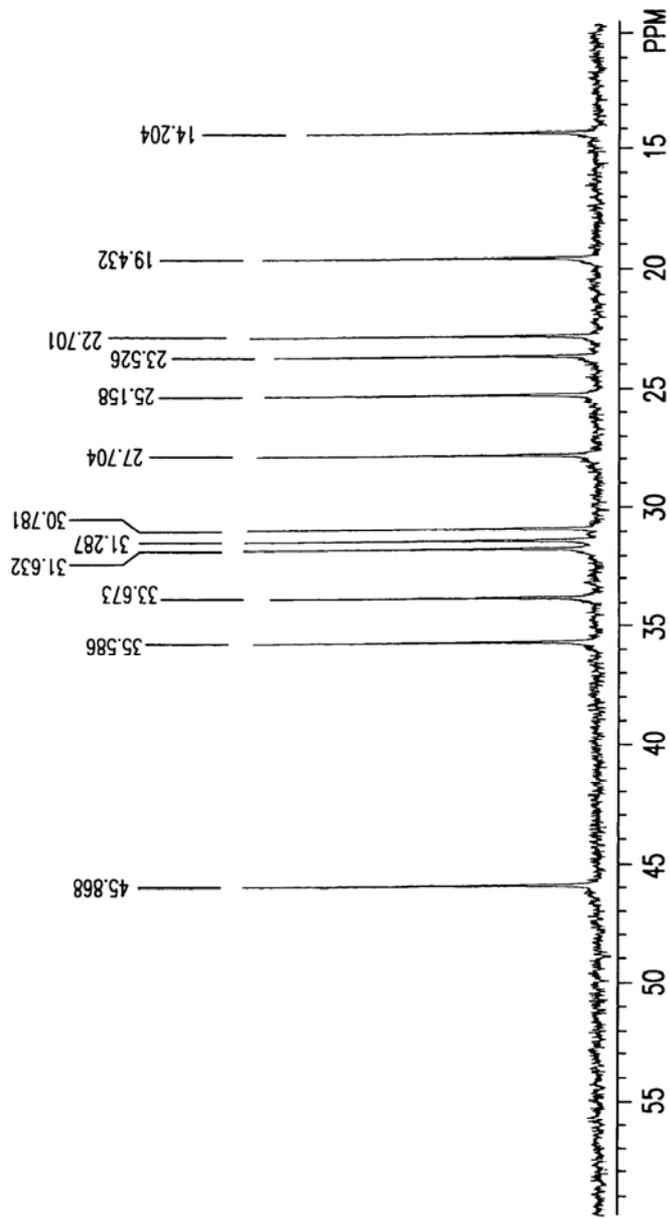


FIG.7C

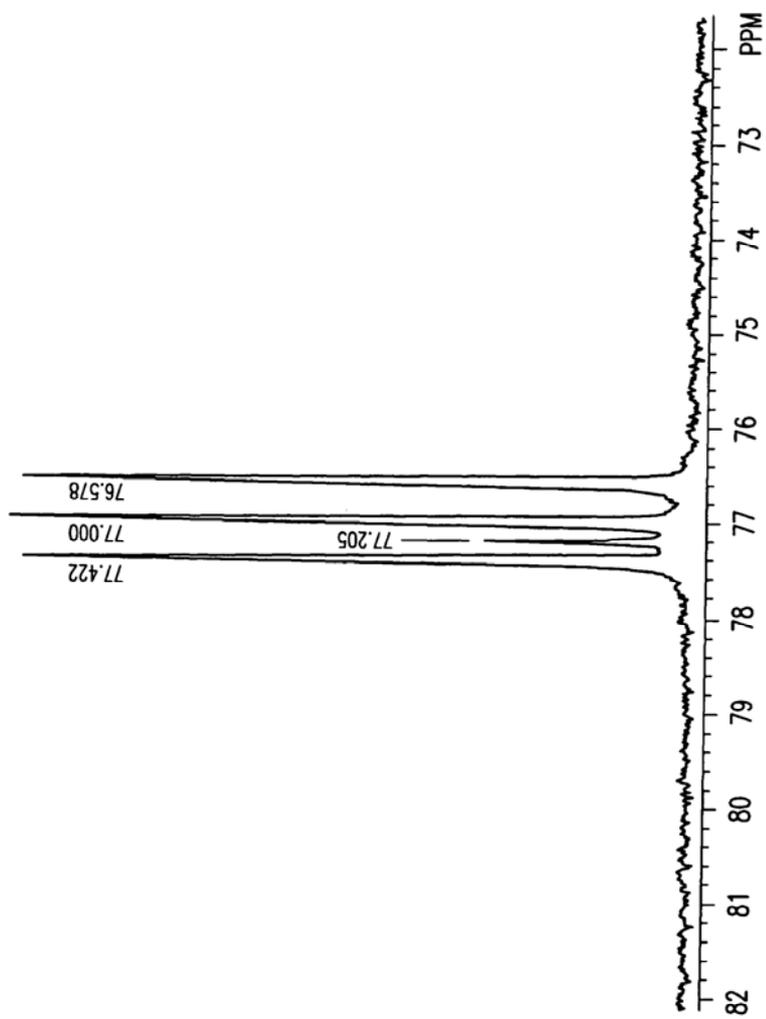


FIG.7D