

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 900**

51 Int. Cl.:

C07C 47/277	(2006.01)	C07C 69/68	(2006.01)
C07C 69/12	(2006.01)	C07C 39/23	(2006.01)
C07C 69/675	(2006.01)	A61K 31/215	(2006.01)
C07C 69/708	(2006.01)	A61K 31/265	(2006.01)
C07C 69/96	(2006.01)	A61K 31/27	(2006.01)
C07C 219/04	(2006.01)	A61P 25/04	(2006.01)
C07C 229/12	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07C 271/44	(2006.01)	A61P 1/08	(2006.01)
C07C 271/52	(2006.01)		
C07C 69/017	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2008 E 08796904 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2176208**

54 Título: **Profármacos de cannabidiol, composiciones que comprenden los profármacos de cannabidiol y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

30.07.2007 US 952746 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.04.2015

73 Titular/es:

**ZYNERBA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
170 North Radnor Chester Road, Suite 350
Radnor, PA 19087, US**

72 Inventor/es:

**STINCHCOMB, AUDRA LYNN;
GOLINSKI, MIROSLAW JERZY;
HOWARD, JEFFERY LYNN;
HAMMELL, DANA CARMEL y
BANKS, STAN LEE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 534 900 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

Profármacos de cannabidiol, composiciones que comprenden los profármacos de cannabidiol y métodos de uso de los mismos

5

Campo

En el presente documento se describen agentes farmacéuticamente activos (por ejemplo, profármacos de cannabidiol) adecuados para administración local y sistémica a un mamífero, que incluye administración transdérmica sistémica y administración tópica; composiciones para administrar agentes farmacéuticamente activos tanto sistémicamente como localmente; y el uso de tales composiciones en el tratamiento y prevención de enfermedades y trastornos, además de mejorar el aspecto cosmético.

10

Antecedentes

15

Se ha reconocido bien la utilidad clínica de los cannabinoides, que incluyen el cannabidiol ("CBD"), para proporcionar analgesia y neuroprotección, reducir la inflamación, ayudar a aliviar las náuseas y emesis, además de tratar epilepsia, trastornos de ansiedad y glaucoma. Además, también es muy sabido que el cannabidiol carece de los efectos psicoactivos observados en muchos de los otros cannabinoides, que incluyen el Δ^9 -tetrahidrocannabinol, que está actualmente disponible en una dosificación oral, comercializado bajo el nombre comercial Marinol[®].

20

El dolor es el síntoma del que se ha informado con mayor frecuencia y es un problema clínico común que afronta el profesional clínico. Millones de personas en los EE.UU. padecen dolor intenso que, según numerosos informes recientes, se tratan insuficientemente crónicamente o se trata inapropiadamente. Similarmente, millones de personas padecen náuseas intensas y/o emesis frecuentes. Además, demasiado frecuentemente, muchos pacientes que padecen dolor crónico, tratado insuficientemente o no retrace también padecen falta de apetito, náuseas y/o emesis frecuente, de forma que un paciente es incapaz de recibir dosis terapéuticas eficaces de medicaciones orales para el dolor, agravando así su dolor. Los cannabinoides, que incluyen el cannabidiol, son eficaces en aliviar el dolor. Además, los cannabinoides, que incluyen el cannabidiol, pueden reducir las náuseas y vómitos de un paciente, independiente de cualquier alivio del dolor conseguido. Así, los cannabinoides son particularmente útiles en pacientes que experimentan náuseas y vómitos secundariamente a un dolor no tratado o tratado insuficientemente.

25

30

Un porcentaje notable de la población de EE.UU. cumple los criterios de diagnóstico para los trastornos por uso de alcohol ("TUA"). El consumo de excesivas cantidades de alcohol produce una compleja matriz de efectos farmacológicos que afectan directamente la capacidad para tratar la afección. Estos efectos afectan directamente el cerebro e incluyen neurodegeneración progresiva, función ejecutiva alterada y dependencia que conduce a efectos negativos inducidos por la privación. Se sabe que los cannabinoides, que incluyen el cannabidiol, tienen efectos neuroprotectores, ansiolíticos y anticonvulsivos, que pueden ser eficaces en prevenir el daño adicional al cerebro en personas con TUA, a la vez que disminuyen simultáneamente la frecuencia de recaídas.

35

40

La distonía es un trastorno del movimiento neurológico, con muchas causas conocidas, y se caracteriza por contracciones musculares continuas involuntarias causando torsión y movimientos repetitivos o posturas anormales. Se ha mostrado que los cannabinoides reducen los síntomas de contracciones musculares que caracterizan este trastorno.

45

La patología etiológica de muchas enfermedades se refiere a los procesos inflamatorios producidos por el sistema inmunitario de un individuo. La inflamación puede resultar de (1) una inmunorrespuesta de otro modo apropiada a un traumatismo externo, tal como hinchazón del cerebro secundaria a una lesión de cabeza cerrada; (2) una inmunorrespuesta hiperactiva tal como con una reacción alérgica o dermatitis; o (3) una auto-inmunorrespuesta inapropiada tal como aquella que causa ciertas formas de esclerosis múltiple, trastornos intestinales inflamatorios y artritis. Independientemente de la causa subyacente de la inflamación, es terapéuticamente deseable bajo estas circunstancias regular el sistema inmunitario y reducir la respuesta inflamatoria. Se ha mostrado que los cannabinoides regulan diversas etapas en la respuesta inmunitaria y podrían mostrar algún beneficio terapéutico en el tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias tales como artritis psoriásica.

50

55

La artritis reumatoide afecta a aproximadamente el 0,5-1 % de la población de los Estados Unidos, y las enfermedades autoinmunitarias afectan en general a más de 20 millones de estadounidenses. El dolor asociado a la artritis reumatoide puede ser frecuentemente incapacitante. Se ha encontrado que los cannabinoides son útiles como tratamiento auxiliar para la artritis reumatoide y dolor de articulaciones secundario a otras enfermedades autoinmunitarias, tales como enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico.

60

Además de los beneficios terapéuticos anteriormente tratados, los cannabinoides, el cannabidiol y los profármacos de cannabidiol presentan varios beneficios farmacológicos que incluyen, pero no se limitan a, efectos antiinflamatorios, anticonvulsivos, antipsicóticos, antioxidantes, neuroprotectores, antineoplásicos e inmunomoduladores.

65

Dados estos beneficios terapéuticos sistémicos, sería ventajoso desarrollar una composición en la que el cannabidiol se administrara para lograr una concentración terapéuticamente eficaz en un paciente. Desafortunadamente, al igual que con otros cannabinoides, el cannabidiol experimenta un considerable metabolismo de primer paso cuando se absorbe del intestino humano después de la administración por vía oral. Además, la biodisponibilidad oral de cualquier producto se reduce adicionalmente cuando un paciente padece náuseas o emesis, ya que tanto evitan tomar su medicación oral como la forma de dosificación oral no permanece en el tubo GI durante una cantidad suficiente de tiempo para lograr una dosis terapéutica.

Por tanto, en vista de lo anterior, se desearía administrar cantidades terapéuticamente eficaces de cannabidiol a un mamífero en necesidad del mismo para el tratamiento de una o más afecciones médicas, tales como dolor, náuseas o estimulación del apetito, por una vía de administración que no depende de la absorción del tubo gastrointestinal del mamífero y no sujetas a metabolismo de primer paso tras la absorción del tubo gastrointestinal. Una vía de administración no oral para la administración sistémica de cannabidiol es la transdérmica.

Desafortunadamente, debido a su naturaleza altamente hidrófoba, el cannabidiol se absorbe malamente a través de las membranas tales como la piel de un mamífero, tal como un ser humano. Por tanto, se ha limitado sustancialmente el éxito de administrar por vía transdérmica cantidades terapéuticamente eficaces de cannabidiol a un mamífero en necesidad de tal tratamiento dentro de un marco de tiempo razonable y sobre un área superficial adecuada.

Sin embargo, la epidermis y la dermis de muchos mamíferos, tales como los seres humanos y las cobayas, contienen enzimas que pueden metabolizar agentes farmacéuticos activos que pasan a través del estrato córneo. El proceso metabólico que se produce en la piel de los mamíferos, tales como los seres humanos, puede utilizarse para administrar cantidades farmacéuticamente eficaces de cannabidiol a la circulación sistémica de un mamífero en necesidad del mismo. En el presente documento se describen profármacos de cannabidiol que pueden administrarse por vía transdérmica a un mamífero, tal como un ser humano, de manera que el producto metabólico resultante del metabolismo en la piel sea el cannabidiol que está sistémicamente disponible para el tratamiento de una afección médica tal como dolor, náuseas o estimulación del apetito. En el presente documento también se describen composiciones que comprenden profármacos de cannabidiol adecuados para la administración transdérmica a un mamífero en necesidad del mismo y métodos de uso de profármacos de cannabidiol.

Por tanto, un avance significativo en la materia se produciría con el desarrollo de un profármaco de cannabidiol capaz de administración transdérmica; composiciones adecuadas para la administración transdérmica que comprenden profármacos de cannabidiol; y métodos de uso de profármacos de cannabidiol por lo que el producto metabólico resultante fuera cannabidiol que está localmente o sistémicamente disponible para un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz.

Además, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse sistémicamente por otros medios, que incluyen: oral, bucal, sublingual, inyección, rectal, vaginal y intranasal. El proceso metabólico que se produce en mamíferos, tales como seres humanos, también puede utilizarse para administrar cantidades farmacéuticamente eficaces de cannabidiol a la circulación sistémica de un mamífero en necesidad del mismo. En el presente documento se describen profármacos de cannabidiol que pueden administrarse a un mamífero, tal como un ser humano, de manera que el producto metabólico resultante del metabolismo en la piel sea cannabidiol que está disponible para el tratamiento de una afección médica tal como dolor, náuseas o estimulación del apetito. En el presente documento también se describen composiciones que comprenden profármacos de cannabidiol adecuados para la administración a un mamífero en necesidad del mismo y métodos de uso de profármacos de cannabidiol.

Por tanto, se produciría un avance significativo en la materia si pudiera desarrollarse un profármaco de cannabidiol capaz de administración oral, bucal, sublingual, inyectable, tópica, folicular, nasal, ocular, rectal o vaginal; composiciones adecuadas para administración oral, bucal, sublingual, inyectable, tópica, folicular, nasal, ocular, rectal, vaginal que comprenden profármacos de cannabidiol; y métodos de uso de los profármacos de cannabidiol por lo que el producto metabólico resultante fuera cannabidiol que está sistémicamente disponible para un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz.

Además de los beneficios del cannabidiol sistémicamente administrado tratados anteriormente, se ha encontrado que los cannabinoides, que incluyen cannabidiol, tienen beneficios localizados de la administración tópica. Por ejemplo, se ha encontrado que los cannabinoides por vía tópica administrados son útiles para aliviar el dolor y otras afecciones que se originan cerca de la superficie de la piel, que incluyen, pero no se limitan a, dolor asociado a neuralgia posherpética, zóster, quemaduras, queratosis actínica, llagas y úlceras de la cavidad bucal, dolor post-episiotomía, psoriasis, prurito, dermatitis de contacto, eccema, dermatitis herpetiforme bullosa, dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo, eritema multiforme grave (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis seborreica y artritis psoriásica. Además, se ha encontrado que los cannabinoides por vía tópica administrados son útiles para aliviar el dolor y otras afecciones asociadas a tejidos más profundos, tales como dolor neuropático periférico, que incluye, pero no se limita a, el dolor neuropático periférico asociado a neuropatía diabética, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, gota, condrocalcinosis, dolor de articulaciones secundario a

dismenorrea, fibromialgia, dolor musculoesquelético, complicaciones neuropáticas-posoperatorias, polimiositis, tenosinovitis no específica aguda, bursitis, epicondilitis, osteoartritis postraumática, sinovitis y artritis reumatoide juvenil. Cuando los cannabinoides se administran por vía tópica para tratar dolor y otras afecciones asociadas a tejidos más profundos, que incluyen dolor neuropático periférico, puede ser útil co-administrar los cannabinoides sistémicamente. Por tanto, se ha encontrado que la administración tópica de cannabinoides, que incluyen el cannabidiol, puede inhibir el crecimiento del pelo.

Con el fin de lograr estos beneficios locales, es ventajoso que el cannabidiol o un profármaco del mismo penetre en el estrato córneo, pero no se absorba sistémicamente. En un caso tal, el cannabidiol se concentraría en la piel y/o unidad pilosebácea, maximizando así su efecto local. No solo el efecto localizado aumenta el posible beneficio terapéutico, reduce la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios asociados a la administración de cannabinoides debido a que se minimiza la cantidad de compuesto activo que circula en el paciente. El cannabidiol puede incorporarse en un profármaco con un resto activo que mejoraría el aspecto y/o hidratación de la piel.

Por tanto, se produciría un avance significativo en la materia con el desarrollo de un profármaco de cannabidiol que es capaz de administración tópica, de forma que penetre en la capa externa de la piel pero no se absorba en la circulación; composiciones adecuadas para administración tópica que comprenden profármacos de cannabidiol y métodos de uso de profármacos de cannabidiol por los cuales el producto metabólico resultante fuera cannabidiol que está disponible en el sitio de administración en un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz pero no se absorbe sistémicamente. El documento WO 99/53917 desvela un profármaco de cannabidiol en el que ambos grupos hidroxilo sobre el anillo de fenol están esterificados con acetato. Se ha desvelado adicionalmente que los compuestos pueden administrarse al cuerpo por administración oral, parenteral, tópica y transdérmica.

Sumario

En el presente documento se describen profármacos de cannabidiol, métodos de preparación de profármacos de cannabidiol, composiciones que comprenden profármacos de cannabidiol y métodos de uso de profármacos de cannabidiol.

Otras realizaciones, objetivos, características y ventajas se expondrán en la descripción detallada de las realizaciones que siguen, y en parte serán evidentes a partir de la descripción, o pueden aprenderse por la práctica, de la invención reivindicada. Estos objetivos y ventajas se realizarán y obtendrán por los procesos y composiciones particularmente indicados en la descripción descrita y reivindicaciones de la misma. El anterior resumen se ha hecho con el entendimiento de que debe considerarse una sinopsis breve y general de algunas de las realizaciones desveladas en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica de línea que ilustra el perfil de permeación representativo del cannabidiol (n=3) y ALL00105 (n=4) en una formulación de gel, en la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

La Figura 2 es una gráfica de línea que ilustra el perfil de permeación representativo del cannabidiol (n=2) y ALL00105 (n=2) en una formulación de gel, en la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

La Figura 3 es una gráfica de barras que ilustra la disposición en la piel del cannabidiol (n=3) y ALL00101 (n=3) en propilenglicol, en la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

La Figura 4 es una gráfica de barras que ilustra la disposición en la piel de cannabidiol (n=4) y ALL00102 (n=4) en propilenglicol, en la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

La Figura 5 es una gráfica que ilustra el perfil de permeación de CBD (n=3), ALL00131 (n=3), ALL00132 (n=2) y ALL00140 (n=3), en la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

La Figura 6 es una gráfica que ilustra el perfil de permeación de CBD (n=3), ALL00105 (n=1), ALL00145 (n=3) y ALL00147 (n=2) en una solución donante 90:8:2 de PG:H₂O:IPM con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %, en la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

La Figura 7 es una gráfica que ilustra el perfil de permeación de CBD (n=2), ALL00101 (n=2), ALL00146 (n=2) y ALL00148 (n=3) en la formulación de gel con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %, en la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

La Figura 8 es una gráfica de barras que ilustra la disposición en la piel de CBD (n=3), ALL00131 (n=3), ALL00132 (n=2) y ALL00140 (n=3) en una solución donante 90:8:2 de PG:H₂O:IPM con fluido receptor 60/40 de Hanks/PEG 400, en la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

La Figura 9 es una gráfica de barras que ilustra la disposición en la piel de CBD (n=3), ALL00137 (n=3), ALL00142 (n=3) y ALL00143 (n=3) en una solución donante 90:8:2 de PG:H₂O:IPM con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %, en la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

La Figura 10 es una gráfica de barras que ilustra la disposición en la piel de CBD (n=3), ALL00105 (n=3), ALL00145 (n=3) y ALL00147 (n=2) en una solución donante 90:8:2 de PG:H₂O:IPM con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %, en la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

La Figura 11 es una gráfica de barras que ilustra la disposición en la piel de CBD (n=2), ALL00101 (n=2), ALL00146 (n=2) y ALL00148 (n=3) en la formulación de gel con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %, en la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

La Figura 12 es una gráfica que ilustra el perfil de permeación de CBD (n=2), ALL00146 (n=2) y ALL00150 (n=3) en la formulación de gel con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %, en la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

La Figura 13 es una gráfica de barras que ilustra la disposición en la piel de CBD (n=2), ALL00146 (n=3) y ALL00150 (n=3) en la formulación de gel con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %, en la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

La Figura 14 es una gráfica de barras que ilustra la disposición en la piel de CBD (n=2) y ALL00150 (n=3) en un formulación de gel anhidra con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %, en la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

Descripción

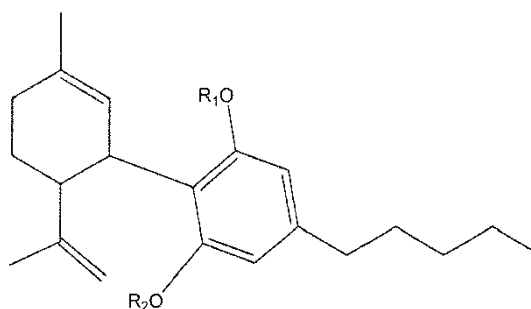
La invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos descritos en el presente documento incluyen profármacos farmacéuticamente aceptables de cannabidiol. Una realización descrita en el presente documento incluye profármacos farmacéuticamente aceptables de cannabidiol que son adecuados para administración no por vía oral y se metabolizan en cannabidiol. Otra realización descrita en el presente documento incluye profármacos farmacéuticamente aceptables de cannabidiol que son adecuados para administración transdérmica y se metabolizan en cannabidiol. Los profármacos farmacéuticamente aceptables de cannabidiol pueden estar cualquier forma adecuada para administración a un mamífero tal como en forma de una base libre, ácido libre, sal, hidrato, anhidrato, enantiómero, isómero, tautómero, polimorfo, derivado, o similares, a condición de que la base libre, sal, hidrato, enantiómero, isómero, tautómero o cualquier otro derivado farmacológicamente adecuado sea terapéuticamente activo o experimente conversión dentro o fuera del cuerpo en una forma terapéuticamente activa de cannabidiol.

Las composiciones descritas en el presente documento comprenden al menos un profármaco farmacéuticamente aceptable de cannabidiol y son adecuadas para administración transdérmica, oral, bucal, sublingual, inyectable, tópica, folicular, nasal, ocular, rectal o vaginal. Las composiciones descritas en el presente documento incluyen opcionalmente un vehículo o excipiente para la administración de un profármaco de cannabidiol, además de incluir opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables tales como disolventes, espesantes, potenciadores de la penetración, agentes humectantes, lubricantes, emolientes, aglutinantes, potenciadores del sabor, disgregantes, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un olor desagradable, fragancias o sabores, y sustancias añadidas para mejorar el aspecto o textura de la composición.

El término profármaco como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que experimenta una conversión química, mediante un proceso metabólico o de otro modo dentro del cuerpo del mamífero que recibe el compuesto, en su forma activa que tiene efectos médicos.

Se desvelan profármacos de cannabidiol ilustrativos de fórmula (I):



(I)

en la que

R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes y cada uno comprende independientemente un conector de hidrógeno y/o bio-lábil (por ejemplo, éster, éster oxigenado, oxaéster, éster PEGilado, éster hidroxilado, éster alquílico, aminoéster, alquilaminoéster, dialquilaminoéster, carbonato, carbonato de alquilo, carbamato, carbamato de alquilo, aminocarbamato, alquilaminocarbamato, dialquilaminocarbamato, u otra estructura de enlace bio-lábil adecuada) y que comprenden además restos que pueden seleccionarse con el fin de controlar la tasa y grado de absorción y metabolismo, que incluye absorción transdérmica y metabolismo. Sin embargo, R₁ y R₂ no pueden ser ambos un átomo de hidrógeno. Varias opciones para R₁ y R₂ se desvelan en el presente documento. También se incluyen en el presente documento la base libre, sal, éster, hidrato, amida, enantiómero, isómero, tautómero, polimorfo, o derivado de los mismos de compuestos de fórmula I.

Las realizaciones adicionales contempladas por la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en los documentos WO2007044215, WO2007035945, US2007066657, WO2007026215, WO2007020502, WO2007017264, WO2007009720, US2007004772, US2006287324, US2006287323, US2006287342, US2006287341, US2006089378, US2006079556, US2005143441, US7109216, US2004235854, US2005267161, US2005054659, US2007099990, US2006122229, US2006122230, US2004077650, US6974810, US2004248944, US6977266 y US2006052411 y la solicitud de patente de Estados Unidos 10/032.163.

"Sales farmacéuticamente aceptables", o "sales", incluyen la sal de un profármaco de cannabidiol adecuado para administración a un mamífero e incluye aquellas preparadas a partir de los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, beta-hidroxibutírico, galactárico y galacturónico. La siguiente lista de sales farmacéuticamente aceptables no pretende ser exhaustiva, sino simplemente ilustrativa, ya que el experto habitual en la materia apreciaría que pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de cannabidiol y profármacos de cannabidiol.

Se desvelan sales de adición de ácido preparadas a partir de las formas de base libre usando metodología convencional que implica la reacción de la base libre con un ácido adecuado. Ácidos adecuados para preparar sales de adición de ácido incluyen tanto ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares, además de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. La siguiente lista de ácidos orgánicos e inorgánicos no pretende ser exhaustiva, sino que es simplemente ilustrativa, ya que el experto habitual en la materia apreciaría que pueden usarse otros ácidos para crear sales farmacéuticamente aceptables de cannabidiol y profármacos de cannabidiol. En otras realizaciones, una sal de adición de ácido se reconvierte en la base libre mediante tratamiento con una base adecuada. En otras realizaciones más, las sales básicas son sales de metales alcalinos, por ejemplo, sal de sodio.

R_1 o R_2 pueden ser un éster. Tanto R_1 como R_2 pueden ser ésteres que pueden ser iguales o diferentes. La preparación de ésteres de CBD implica funcionalizar los grupos hidroxilo que están presentes dentro de la estructura molecular del cannabidiol. Los ésteres de cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden estar oxigenados. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser ésteres oxigenados que son oxaésteres. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser oxaésteres que están PEGilados. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser oxaésteres PEGilados que pueden tener independientemente 1 unidad de repetición de etilenglicol, 2 unidades de repetición de etilenglicol, 3 unidades de repetición de etilenglicol, 4 unidades de repetición de etilenglicol, 5 unidades de repetición de etilenglicol, 6 unidades de repetición de etilenglicol, 7 unidades de repetición de etilenglicol, 8 unidades de repetición de etilenglicol, 9 unidades de repetición de etilenglicol, 10 unidades de repetición de etilenglicol, 11 unidades de repetición de etilenglicol, 12 unidades de repetición de etilenglicol, 13 unidades de repetición de etilenglicol, 14 unidades de repetición de etilenglicol y 15 unidades de repetición de etilenglicol. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser ésteres que están hidroxilados. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser ésteres que son éster alquílico. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser ésteres alquílicos que tienen independientemente 1 carbono de alquilo, 2 carbonos de alquilo, 3 carbonos de alquilo, 4 carbonos de alquilo, 5 carbonos de alquilo, 6 carbonos de alquilo, 7 carbonos de alquilo, 8 carbonos de alquilo, 9 carbonos de alquilo, 10 carbonos de alquilo, 11 carbonos de alquilo, 12 carbonos de alquilo, 13 carbonos de alquilo, 14 carbonos de alquilo y 15 carbonos de alquilo. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser ésteres que son aminoésteres que tienen independientemente 1 grupo amino, 2 grupos amino, 3 grupos amino, 4 grupos amino y 5 grupos amino. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser aminoésteres que son alquilaminoéster. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser alquilaminoésteres que tienen independientemente 1 grupo amino, 2 grupos amino, 3 grupos amino, 4 grupos amino y 5 grupos amino y que tienen independientemente 1 carbono de alquilo, 2 carbonos de alquilo, 3 carbonos de alquilo, 4 carbonos de alquilo, 5 carbonos de alquilo, 6 carbonos de alquilo, 7 carbonos de alquilo, 8 carbonos de alquilo, 9 carbonos de alquilo, 10 carbonos de alquilo, 11 carbonos de alquilo, 12 carbonos de alquilo, 13 carbonos de alquilo, 14 carbonos de alquilo y 15 carbonos de alquilo. El éster puede ser un éster de ácido glicólico. El éster puede ser un éster de ácido glicólico, un éster hialurónico o un éster de ácido láctico. Los ésteres pueden reconvertirse en los ácidos libres, si se desea, usando procedimientos convencionales tales como hidrogenólisis o hidrólisis.

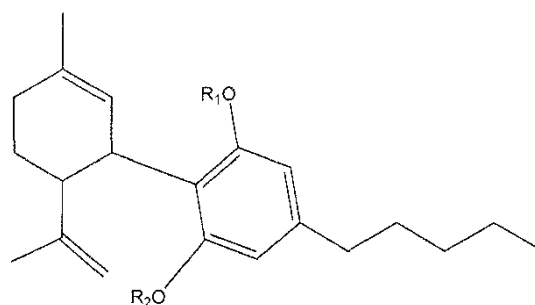
R_1 o R_2 pueden ser un carbamato. Ambos de R_1 y R_2 pueden ser carbamatos que pueden ser iguales o diferentes. La preparación de carbamatos de CBD implica funcionalizar los grupos hidroxilo que están presentes dentro de la estructura molecular del cannabidiol. Los carbamatos de cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden estar oxigenados. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser carbamatos oxigenados que son oxacarbamatos. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser oxacarbamatos que están PEGilados. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser oxacarbamatos PEGilados que pueden tener independientemente 1 unidad de repetición de etilenglicol, 2 unidades de repetición de etilenglicol, 3 unidades de repetición de etilenglicol, 4 unidades de repetición de etilenglicol, 5 unidades de repetición de etilenglicol, 6 unidades de repetición de etilenglicol, 7 unidades de repetición de etilenglicol, 8 unidades de repetición de etilenglicol, 9 unidades de repetición de etilenglicol, 10 unidades de

repetición de etilenglicol, 11 unidades de repetición de etilenglicol, 12 unidades de repetición de etilenglicol, 13 unidades de repetición de etilenglicol, 14 unidades de repetición de etilenglicol y 15 unidades de repetición de etilenglicol. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser carbamatos que están hidroxilados. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser carbamatos que son carbamatos de alquilo. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser carbamatos de alquilo que tienen independientemente 1 carbono de alquilo, 2 carbonos de alquilo, 3 carbonos de alquilo, 4 carbonos de alquilo, 5 carbonos de alquilo, 6 carbonos de alquilo, 7 carbonos de alquilo, 8 carbonos de alquilo, 9 carbonos de alquilo, 10 carbonos de alquilo, 11 carbonos de alquilo, 12 carbonos de alquilo, 13 carbonos de alquilo, 14 carbonos de alquilo y 15 carbonos de alquilo. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser carbamatos que son aminocarbamatos que tienen independientemente 1 grupo amino, 2 grupos amino, 3 grupos amino, 4 grupos amino y 5 grupos amino. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser aminocarbamatos que son alquilaminocarbamatos. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser alquilaminocarbamatos que tienen independientemente 1 grupo amino, 2 grupos amino, 3 grupos amino, 4 grupos amino y 5 grupos amino y que tienen independientemente 1 carbono de alquilo, 2 carbonos de alquilo, 3 carbonos de alquilo, 4 carbonos de alquilo, 5 carbonos de alquilo, 6 carbonos de alquilo, 7 carbonos de alquilo, 8 carbonos de alquilo, 9 carbonos de alquilo, 10 carbonos de alquilo, 11 carbonos de alquilo, 12 carbonos de alquilo, 13 carbonos de alquilo, 14 carbonos de alquilo y 15 carbonos de alquilo. El carbamato puede ser un carbamato de ácido glicólico, un carbamato hialurónico o un carbamato de ácido láctico. Los carbamatos pueden reconvertirse en los ácidos libres, si se desea, usando procedimientos convencionales tales como hidrogenólisis o hidrólisis.

R_1 o R_2 pueden ser un carbonato. Ambos de R_1 y R_2 pueden ser carbonatos que pueden ser iguales o diferentes. La preparación de carbonatos de CBD implica funcionalizar los grupos hidroxilo que están presentes dentro de la estructura molecular del cannabidiol. Los carbonatos de cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden estar oxigenados. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser carbonatos oxigenados que son oxacarbonatos. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser oxacarbonatos que están PEGilados. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser oxacarbonatos PEGilados que pueden tener independientemente 1 unidad de repetición de etilenglicol, 2 unidades de repetición de etilenglicol, 3 unidades de repetición de etilenglicol, 4 unidades de repetición de etilenglicol, 5 unidades de repetición de etilenglicol, 6 unidades de repetición de etilenglicol, 7 unidades de repetición de etilenglicol, 8 unidades de repetición de etilenglicol, 9 unidades de repetición de etilenglicol, 10 unidades de repetición de etilenglicol, 11 unidades de repetición de etilenglicol, 12 unidades de repetición de etilenglicol, 13 unidades de repetición de etilenglicol, 14 unidades de repetición de etilenglicol y 15 unidades de repetición de etilenglicol. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser carbonatos que están hidroxilados. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser carbonatos que son carbonatos de alquilo. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser carbonatos de alquilo que tienen independientemente 1 carbono de alquilo, 2 carbonos de alquilo, 3 carbonos de alquilo, 4 carbonos de alquilo, 5 carbonos de alquilo, 6 carbonos de alquilo, 7 carbonos de alquilo, 8 carbonos de alquilo, 9 carbonos de alquilo, 10 carbonos de alquilo, 11 carbonos de alquilo, 12 carbonos de alquilo, 13 carbonos de alquilo, 14 carbonos de alquilo y 15 carbonos de alquilo. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser carbonatos que son aminocarbonatos que tienen independientemente 1 grupo amino, 2 grupos amino, 3 grupos amino, 4 grupos amino y 5 grupos amino. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser aminocarbonatos que son carbonatos de alquilamino. Cualquiera o ambos de R_1 y/o R_2 pueden ser alquilaminocarbonatos que tienen independientemente 1 grupo amino, 2 grupos amino, 3 grupos amino, 4 grupos amino y 5 grupos amino y que tienen independientemente 1 carbono de alquilo, 2 carbonos de alquilo, 3 carbonos de alquilo, 4 carbonos de alquilo, 5 carbonos de alquilo, 6 carbonos de alquilo, 7 carbonos de alquilo, 8 carbonos de alquilo, 9 carbonos de alquilo, 10 carbonos de alquilo, 11 carbonos de alquilo, 12 carbonos de alquilo, 13 carbonos de alquilo, 14 carbonos de alquilo y 15 carbonos de alquilo. El carbonato puede ser un carbonato de ácido glicólico, un carbonato hialurónico o un carbonato de ácido láctico. Los carbonatos pueden reconvertirse en los ácidos libres, si se desea, usando procedimientos convencionales tales como hidrogenólisis o hidrólisis.

Adicionalmente, en el presente documento se describen composiciones farmacéuticas que comprenden:

- (a) un profármaco de cannabidiol seleccionado del grupo que consiste en:



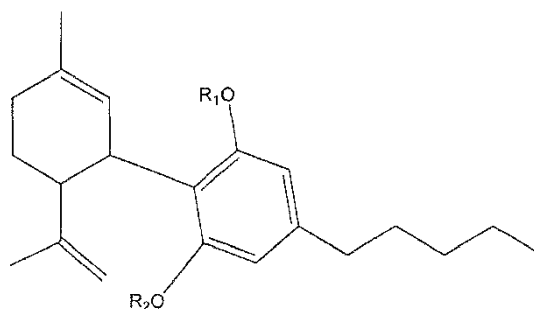
en la que R_1 y R_2 están seleccionados independientemente de hidrógeno, éster, éster oxigenado, oxaéster, éster PEGilado, éster hidroxilado, éster alquílico, aminoéster, alquilaminoéster, dialquilaminoéster, éster de ácido glicólico, éster de ácido hialurónico, éster de ácido láctico, carbonato, carbonato oxigenado,

oxacarbonato, carbonato PEGilado, carbonato hidroxilado, carbonato de alquilo, aminocarbonato, alquilaminocarbonato, dialquilaminocarbonato, carbonato de ácido glicólico, carbonato de ácido hialurónico, carbonato de ácido láctico, carbamato, carbamato oxigenado, oxacarbamato, carbamato PEGilado, carbamato hidroxilado, carbamato de alquilo, aminocarbamato, alquilaminocarbamato, dialquilaminocarbamato, carbamato de ácido glicólico, carbamato de ácido hialurónico y carbamato de ácido láctico; y en la que R₁ y R₂ pueden no ser ambos hidrógeno; y

(b) un excipiente farmacéutico.

Un método de administrar un compuesto a un mamífero que comprende las etapas de:

(a) combinar un compuesto seleccionados del grupo que consiste en:



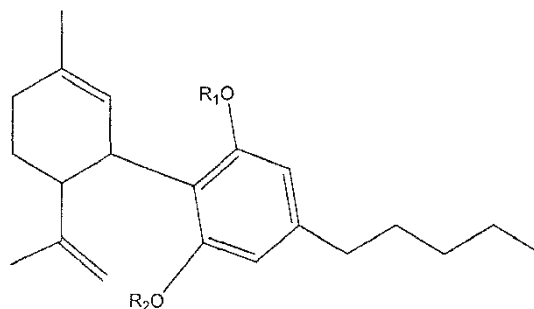
en la que R₁ y R₂ están seleccionados independientemente de hidrógeno, éster, éster oxigenado, oxaéster, éster PEGilado, éster hidroxilado, éster alquílico, aminoéster, alquilaminoéster, dialquilaminoéster, éster de ácido glicólico, éster de ácido hialurónico, éster de ácido láctico, carbonato, carbonato oxigenado, oxacarbonato, carbonato PEGilado, carbonato hidroxilado, carbonato de alquilo, aminocarbonato, alquilaminocarbonato, dialquilaminocarbonato, carbonato de ácido glicólico, carbonato de ácido hialurónico, carbonato de ácido láctico, carbamato, carbamato oxigenado, oxacarbamato, carbamato PEGilado, carbamato hidroxilado, carbamato de alquilo, aminocarbamato, alquilaminocarbamato, dialquilaminocarbamato, carbamato de ácido glicólico, carbamato de ácido hialurónico y carbamato de ácido láctico; y en la que R₁ y R₂ pueden no ser ambos hidrógeno; con un excipiente farmacéutico para formar una composición farmacéutica;

(b) crear una forma de dosificación adecuada para administración a un mamífero de la composición farmacéutica; y

(c) administrar la forma de dosificación a un mamífero.

También se desvelan métodos de administrar por vía transdérmica un cannabidiol a un mamífero que comprende las etapas de:

(a) seleccionar un profármaco de cannabidiol del grupo que consiste en:



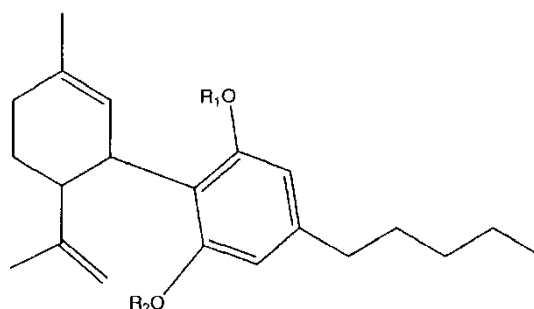
en la que R₁ y R₂ están seleccionados independientemente de hidrógeno, éster, éster oxigenado, oxaéster, éster PEGilado, éster hidroxilado, éster alquílico, aminoéster, alquilaminoéster, dialquilaminoéster, éster de ácido glicólico, éster de ácido hialurónico, éster de ácido láctico, carbonato, carbonato oxigenado, oxacarbonato, carbonato PEGilado, carbonato hidroxilado, carbonato de alquilo, aminocarbonato, alquilaminocarbonato, dialquilaminocarbonato, carbonato de ácido glicólico, carbonato de ácido hialurónico, carbonato de ácido láctico, carbamato, carbamato oxigenado, oxacarbamato, carbamato PEGilado,

carbamato hidroxilado, carbamato de alquilo, aminocarbamato, alquilaminocarbamato, dialquilaminocarbamato, carbamato de ácido glicólico, carbamato de ácido hialurónico y carbamato de ácido láctico; y en la que R₁ y R₂ pueden no ser ambos hidrógeno.

(b) combinar el profármaco de cannabidiol seleccionado con un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica; y

(c) poner en contacto la composición farmacéutica con la piel de un mamífero.

También se describe en el presente documento un método para tratar una afección médica en un mamífero que comprende las etapas de administrar un profármaco de cannabidiol seleccionado del grupo que consiste en:



en la que R₁ y R₂ están seleccionados independientemente de hidrógeno, éster, éster oxigenado, oxaéster, éster PEGilado, éster hidroxilado, éster alquílico, aminoéster, alquilaminoéster, dialquilaminoéster, éster de ácido glicólico, éster de ácido hialurónico, éster de ácido láctico, carbonato, carbonato oxigenado, oxacarbonato, carbonato PEGilado, carbonato hidroxilado, carbonato de alquilo, aminocarbonato, alquilaminocarbonato, dialquilaminocarbonato, carbonato de ácido glicólico, carbonato de ácido hialurónico, carbonato de ácido láctico, carbamato, carbamato oxigenado, oxacarbamato, carbamato PEGilado, carbamato hidroxilado, carbamato de alquilo, aminocarbamato, alquilaminocarbamato, dialquilaminocarbamato, carbamato de ácido glicólico, carbamato de ácido hialurónico y carbamato de ácido láctico;

en la que R₁ y R₂ pueden no ser ambos hidrógeno; y

en la que la afección médica está seleccionada del grupo que consiste en: náuseas, emesis, dolor, síndrome consuntivo, deterioro progresivo por VIH, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, trastornos por el uso de alcohol, distonía, esclerosis múltiple, trastornos intestinales inflamatorios, artritis, dermatitis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, efectos antiinflamatorios, anticonvulsivos, antipsicóticos, antioxidantes, neuroprotectores, antineoplásicos, inmunomoduladores, dolor neuropático periférico, dolor neuropático asociado a neuralgia posherpética, neuropatía diabética, zóster, quemaduras, queratosis actínica, llagas y úlceras de la cavidad bucal, dolor post-episiotomía, psoriasis, prurito, dermatitis de contacto, eccema, dermatitis herpetiforme bullosa, dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo, eritema multiforme grave (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis seborreica, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, condrocalcinosis, dolor de articulaciones secundario a dismenorrea, fibromialgia, dolor musculoesquelético, complicaciones neuropáticas-posoperatorias, polimiositis, tenosinovitis no específica aguda, bursitis, epicondilitis, osteoartritis postraumática, sinovitis, artritis reumatoide juvenil e inhibición del crecimiento de pelo.

En una realización, el profármaco resultante es más hidrófilo que el cannabidiol y, por tanto, más soluble en agua. Los valores de log₁₀ del coeficiente de reparto de agua/octanol (log P) para cannabidiol y diversos profármacos de cannabidiol se muestran en la Tabla 15. Otra realización es un profármaco de cannabidiol que tiene un valor de log P inferior al del cannabidiol. Otra realización es un profármaco de cannabidiol que tiene un valor de log P superior al del cannabidiol. Otra realización es un profármaco de cannabidiol que tiene un valor de log P que es aproximadamente igual al del cannabidiol.

Excipientes farmacéuticos

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden, si se desea, incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" en el presente documento significa cualquier sustancia, no en sí misma un agente terapéutico, usada como excipiente o vehículo para la administración de un agente terapéutico a un sujeto o combinado con un agente terapéutico (por ejemplo, para crear una composición farmacéutica) para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosis de la composición. Los excipientes incluyen, a modo de ilustración y no limitación, aglutinantes, disgregantes, potenciadores del sabor, disolventes, espesantes, potenciadores de la penetración,

agentes humectantes, lubricantes, emolientes, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un olor desagradable, fragancias o sabor, y sustancias añadidas para mejorar el aspecto o textura de la composición. Cualquiera de tales excipientes puede usarse en cualquier forma de dosificación según la presente divulgación. Las anteriores clases de excipientes no pretenden ser exhaustivas, sino simplemente ilustrativas, ya que un experto habitual en la materia reconocería que podrían usarse tipos adicionales de excipientes para lograr los objetivos deseados para la administración del profármaco de cannabidiol.

Pueden prepararse composiciones de la divulgación que contienen excipientes por cualquier técnica conocida para un experto habitual en la materia de la farmacia, farmacéutica, administración de fármacos, farmacocinética, medicina u otra disciplina relacionada que comprende mezclar un excipiente con un fármaco o agente terapéutico.

En una realización, los profármacos de cannabidiol descritos en el presente documento pueden combinarse con un agente potenciador de la penetración para administración transdérmica o tópica. Ejemplos no limitantes de agentes potenciadores de la penetración incluyen ácidos grasos C8-C22 tales como ácido isoesteárico, ácido octanoico y ácido oleico; alcoholes grasos C8-C22 tales como alcohol oleico y alcohol láurico; ésteres de alquilo inferior de ácidos grasos C8-C22 tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, estearato de butilo y laurato de metilo; ésteres de dialquilo (inferior) de diácidos C6-C22 tales como adipato de diisopropilo; monoglicéridos de ácidos grasos C8-C22 tales como monolaurato de glicerilo; polietilenglicol éter de alcohol tetrahidrofurfurílico; polietilenglicol, propilenglicol; 2-(2-etoxietoxi)etanol; dietilenglicol monometil éter; alquilaril éteres de poli(óxido de etileno); monometil éteres de poli(óxido de etileno); dimetil éteres de poli(óxido de etileno); sulfóxido de dimetilo; glicerol; acetato de etilo; éster acetoacético; N-alquilpirrolidona; y terpenos. También pueden encontrarse potenciadores de la penetración adicionales adecuados para su uso en la solicitud de patente de Estados Unidos nº 10/032.163.

En una realización, los profármacos de cannabidiol pueden combinarse con un espesante o gelificante. Ejemplos no limitantes de espesantes (también conocidos como gelificantes) que pueden usarse en el presente documento incluyen polímeros aniónicos tales como ácido poliacrílico (CARBOPOL® por Noveon, Inc., Cleveland, Ohio), carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa y similares, que incluyen derivados de polímeros Carbopol®, tales como Carbopol® Ultrez 10, Carbopol® 940, Carbopol® 941, Carbopol® 954, Carbopol® 980, Carbopol® 981, Carbopol® ETD 2001, Carbopol® EZ-2 y Carbopol® EZ-3, y otros polímeros tales como emulsionantes poliméricos Pemulen®, y policarbófilos Noveon®. Espesantes, potenciadores y adyuvantes adicionales pueden encontrarse generalmente en Remington's The Science and Practice of Pharmacy, además de the Handbook of Pharmaceutical Excipients, Arthur H. Kibbe ed. 2000. Los espesantes o gelificantes están presentes en una cantidad suficiente para proporcionar las propiedades reológicas deseadas de la composición. Ilustrativamente, uno o más espesantes o gelificantes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,25 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 1,25 %, aproximadamente el 1,5 %, aproximadamente el 1,75 %, aproximadamente el 2,0 %, aproximadamente el 2,25 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 2,75 %, aproximadamente el 3,0 %, aproximadamente el 3,25 %, aproximadamente el 3,5 %, aproximadamente el 3,75 %, aproximadamente el 4,0 %, aproximadamente el 4,25 %, aproximadamente el 4,5 %, aproximadamente el 4,75 %, aproximadamente el 5,0 %, aproximadamente el 5,25 %, aproximadamente el 5,5 %, aproximadamente el 5,75 %, aproximadamente el 6,0 %, aproximadamente el 6,25 %, aproximadamente el 6,5 %, aproximadamente el 6,75 %, aproximadamente el 7,0 %, aproximadamente el 7,25 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 7,75 %, aproximadamente el 8,0 %, aproximadamente el 8,25 %, aproximadamente el 8,5 %, aproximadamente el 8,75 %, aproximadamente el 9,0 %, aproximadamente el 9,25 %, aproximadamente el 9,5 %, aproximadamente el 9,75 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 11 %, aproximadamente el 11,5 %, aproximadamente el 12 %, aproximadamente el 12,5 %, aproximadamente el 13 %, aproximadamente el 13,5 %, aproximadamente el 14 %, aproximadamente el 14,5 % o aproximadamente el 15 %.

En una realización está opcionalmente presente un agente neutralizante para ayudar en la formación de un gel. Agentes neutralizantes adecuados incluyen hidróxido sódico (por ejemplo, como una mezcla acuosa), hidróxido potásico (por ejemplo, como una mezcla acuosa), hidróxido de amonio (por ejemplo, como una mezcla acuosa), trietanolamina, trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), aminometilpropanol (AMP), tetrahidroxipropilendiamina, diisopropanolamina, Ethomeen C-25 (Armac Industrial Division), di-2-(etilhexil)amina (BASF-Wyandotte Corp., Intermediate Chemicals Division), triamilamina, Jeffamine D-1000 (Jefferson Chemical Co.), b-dimetilaminopropionitrilo (American Cyanamid Co.), Armeen CD (Armac Industrial Division), Alamine 7D (Henkel Corporation), dodecilamina y morfolina. El agente neutralizante está presente en una cantidad suficiente para formar un gel que es adecuado para poner en contacto con la piel de un mamífero.

En una realización, la formulación es un gel, una pomada, una crema o un parche y comprende un profármaco de cannabidiol, opcionalmente un agente potenciador de la penetración, un espesante, un alcohol inferior, tal como etanol o isopropanol; y agua. En otra realización, la formulación es un gel, una pomada, una crema o un parche, adicionalmente comprende una solución acuosa de hidróxido sódico o trietanolamina o una solución acuosa de hidróxido potásico, o una combinación de los mismos, en una cantidad suficiente, como se conoce en la técnica, para ayudar al gelificante en la formación de un gel.

ES 2 534 900 T3

En una realización se usa una solución de hidróxido sódico, tal como, por ejemplo, solución 0,1 N de hidróxido sódico, solución 0,2 N de hidróxido sódico, solución 0,5 N de hidróxido sódico, solución 1,0 N de hidróxido sódico, solución 1,5 N de hidróxido sódico, solución 2,0 N de hidróxido sódico, o cualquier otra solución adecuada para proporcionar una cantidad suficiente del hidróxido sódico acuoso para formar el gel deseado. En una realización, la composición resulta de combinar un gelificante con un agente neutralizante tal como aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % (peso/peso) de hidróxido sódico 0,1 N. Por supuesto, pueden usarse otros agentes neutralizantes adecuados al igual que otras concentraciones de hidróxido sódico acuoso mientras que haya una cantidad suficiente de iones OH⁻ para ayudar en la formación de un gel.

10 Realizaciones adicionales incluyen las siguientes composiciones:

Formulación de gel usada con parches (18 mg/ml de CBD o profármaco de cannabidiol)

75,2 %	propilenglicol, USP
18,8 %	agua estéril para inyección, USP
6,0 %	dietilenglicol monoetil éter (Transcutol HP), EP/USP/NF
5,0 %	hidroxietilcelulosa (Natrosol®), NF basada en peso de los otros tres componentes

Formulación de gel usada para frotar en la piel

72,5-67,5 %	etanol absoluto, USP/NF
20,38-15,38 %	agua estéril para inyección, USP
4,72 %	NaOH 0,1 N (NF) en agua estéril para inyección, USP
1-10 %	cannabidiol o profármaco de cannabidiol
0,9 %	Carbopol 980®, NF
0,5 %	miristato de isopropilo, USP/NF

15

Formulación de gel

78,1 %	etanol absoluto, USP/NF
15,3 %	agua estéril para inyección, USP
1,5 %	trietanolamina, NF
3,5 %	cannabidiol o profármaco de cannabidiol
1,0 %	Carbopol 980®, NF
0,6 %	miristato de isopropilo, USP/NF

Formulación de gel

91,75-82,75 %	etanol absoluto, USP/NF
5,0 %	propilenglicol, USP
1-10 %	cannabidiol o profármaco de cannabidiol
1,25 %	cocoalquilaminas de polioxietileno (15) (Ethomeen® C/25)
0,5 %	Carbopol 980®, NF
0,5 %	miristato de isopropilo, USP/NF

20 Las composiciones descritas en el presente documento comprenden opcionalmente uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Ejemplos no limitantes de tensioactivos que pueden usarse como agentes humectantes en las composiciones de la divulgación incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio, dioctilsulfosuccinato de sodio, alquilfenil éteres de polioxietileno, por ejemplo, nonoxinol 9, nonoxinol 10 y octoxinol 9, poloxámeros (copolímeros de bloque de polioxietileno y polioxipropileno), glicéridos y aceites de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo, mono- y diglicéridos caprílicos/cápricos con polioxietileno (8) (por ejemplo, Labrasol™ de Gattefossé), aceite de ricino con polioxietileno (35) y aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno (40); alquil éteres de polioxietileno, por ejemplo, cetostearyl éter con polioxietileno (20), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo, estearato de polioxietileno (40), ésteres de sorbitano de polioxietileno, por ejemplo, polisorbato 20 y polisorbato 80 (por ejemplo, Tween™ 80 de ICI), ésteres de ácidos grasos con propilenglicol, por ejemplo, laurato de propilenglicol (por ejemplo, Lauroglycol™ de Gattefossé), laurilsulfato de sodio, ácidos grasos y sales de los mismos, por ejemplo, ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trietanolamina, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, por ejemplo, monoestearato de glicerilo, ésteres de sorbitano, por ejemplo, monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano y monoestearato de sorbitano, tiloxapol, y mezclas de los mismos. Tales agentes humectantes, si están presentes, constituyen en total de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 0,4 % a aproximadamente el 10 %, o aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 5 %, del peso total de la composición. Ilustrativamente, uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente el 0,25 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 1,25 %, aproximadamente el 1,5 %, aproximadamente el 1,75 %, aproximadamente el 2,0 %, aproximadamente el 2,25 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 2,75 %, aproximadamente el 3,0 %, aproximadamente el 3,25 %, aproximadamente el 3,5 %, aproximadamente el 3,75 %, aproximadamente el 4,0 %, aproximadamente el 4,25 %, aproximadamente el 4,5 %, aproximadamente el 4,75 %, aproximadamente el 5,0 %, aproximadamente el 5,25 %, aproximadamente el 5,5 %, aproximadamente el 5,75 %, aproximadamente el 6,0 %, aproximadamente el 6,25 %, aproximadamente el 6,5 %, aproximadamente el 7,0 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 8,0 %, aproximadamente el 8,5 %, aproximadamente el 9,0 %, aproximadamente el 9,5 %, aproximadamente el 10,0 %, aproximadamente el 10,5 %, aproximadamente el 11,0 %, aproximadamente el 11,5 %, aproximadamente el 12,0 %, aproximadamente el 12,5 %, aproximadamente el 13,0 %, aproximadamente el 13,5 %, aproximadamente el 14,0 %, aproximadamente el 14,5 %, aproximadamente el 15,0 %, aproximadamente el 15,5 %, aproximadamente el 16,0 %, aproximadamente el 16,5 %, aproximadamente el 17,0 %, aproximadamente el 17,5 %, aproximadamente el 18,0 %, aproximadamente el 18,5 %, aproximadamente el 19,0 %, aproximadamente el 19,5 %, aproximadamente el 20,0 %, aproximadamente el 20,5 %, aproximadamente el 21,0 %, aproximadamente el 21,5 %, aproximadamente el 22,0 %, aproximadamente el 22,5 %, aproximadamente el 23,0 %, aproximadamente el 23,5 %, aproximadamente el 24,0 %, aproximadamente el 24,5 %, aproximadamente el 25,0 %, aproximadamente el 25,5 %, aproximadamente el 26,0 %, aproximadamente el 26,5 %, aproximadamente el 27,0 %, aproximadamente el 27,5 %, aproximadamente el 28,0 %, aproximadamente el 28,5 %, aproximadamente el 29,0 %, aproximadamente el 29,5 %, aproximadamente el 30,0 %, aproximadamente el 30,5 %, aproximadamente el 31,0 %, aproximadamente el 31,5 %, aproximadamente el 32,0 %, aproximadamente el 32,5 %, aproximadamente el 33,0 %, aproximadamente el 33,5 %, aproximadamente el 34,0 %, aproximadamente el 34,5 %, aproximadamente el 35,0 %, aproximadamente el 35,5 %, aproximadamente el 36,0 %, aproximadamente el 36,5 %, aproximadamente el 37,0 %, aproximadamente el 37,5 %, aproximadamente el 38,0 %, aproximadamente el 38,5 %, aproximadamente el 39,0 %, aproximadamente el 39,5 %, aproximadamente el 40,0 %, aproximadamente el 40,5 %, aproximadamente el 41,0 %, aproximadamente el 41,5 %, aproximadamente el 42,0 %, aproximadamente el 42,5 %, aproximadamente el 43,0 %, aproximadamente el 43,5 %, aproximadamente el 44,0 %, aproximadamente el 44,5 %, aproximadamente el 45,0 %, aproximadamente el 45,5 %, aproximadamente el 46,0 %, aproximadamente el 46,5 %, aproximadamente el 47,0 %, aproximadamente el 47,5 %, aproximadamente el 48,0 %, aproximadamente el 48,5 %, aproximadamente el 49,0 %, aproximadamente el 49,5 %, aproximadamente el 50,0 %, aproximadamente el 50,5 %, aproximadamente el 51,0 %, aproximadamente el 51,5 %, aproximadamente el 52,0 %, aproximadamente el 52,5 %, aproximadamente el 53,0 %, aproximadamente el 53,5 %, aproximadamente el 54,0 %, aproximadamente el 54,5 %, aproximadamente el 55,0 %, aproximadamente el 55,5 %, aproximadamente el 56,0 %, aproximadamente el 56,5 %, aproximadamente el 57,0 %, aproximadamente el 57,5 %, aproximadamente el 58,0 %, aproximadamente el 58,5 %, aproximadamente el 59,0 %, aproximadamente el 59,5 %, aproximadamente el 60,0 %, aproximadamente el 60,5 %, aproximadamente el 61,0 %, aproximadamente el 61,5 %, aproximadamente el 62,0 %, aproximadamente el 62,5 %, aproximadamente el 63,0 %, aproximadamente el 63,5 %, aproximadamente el 64,0 %, aproximadamente el 64,5 %, aproximadamente el 65,0 %, aproximadamente el 65,5 %, aproximadamente el 66,0 %, aproximadamente el 66,5 %, aproximadamente el 67,0 %, aproximadamente el 67,5 %, aproximadamente el 68,0 %, aproximadamente el 68,5 %, aproximadamente el 69,0 %, aproximadamente el 69,5 %, aproximadamente el 70,0 %, aproximadamente el 70,5 %, aproximadamente el 71,0 %, aproximadamente el 71,5 %, aproximadamente el 72,0 %, aproximadamente el 72,5 %, aproximadamente el 73,0 %, aproximadamente el 73,5 %, aproximadamente el 74,0 %, aproximadamente el 74,5 %, aproximadamente el 75,0 %, aproximadamente el 75,5 %, aproximadamente el 76,0 %, aproximadamente el 76,5 %, aproximadamente el 77,0 %, aproximadamente el 77,5 %, aproximadamente el 78,0 %, aproximadamente el 78,5 %, aproximadamente el 79,0 %, aproximadamente el 79,5 %, aproximadamente el 80,0 %, aproximadamente el 80,5 %, aproximadamente el 81,0 %, aproximadamente el 81,5 %, aproximadamente el 82,0 %, aproximadamente el 82,5 %, aproximadamente el 83,0 %, aproximadamente el 83,5 %, aproximadamente el 84,0 %, aproximadamente el 84,5 %, aproximadamente el 85,0 %, aproximadamente el 85,5 %, aproximadamente el 86,0 %, aproximadamente el 86,5 %, aproximadamente el 87,0 %, aproximadamente el 87,5 %, aproximadamente el 88,0 %, aproximadamente el 88,5 %, aproximadamente el 89,0 %, aproximadamente el 89,5 %, aproximadamente el 90,0 %, aproximadamente el 90,5 %, aproximadamente el 91,0 %, aproximadamente el 91,5 %, aproximadamente el 92,0 %, aproximadamente el 92,5 %, aproximadamente el 93,0 %, aproximadamente el 93,5 %, aproximadamente el 94,0 %, aproximadamente el 94,5 %, aproximadamente el 95,0 %, aproximadamente el 95,5 %, aproximadamente el 96,0 %, aproximadamente el 96,5 %, aproximadamente el 97,0 %, aproximadamente el 97,5 %, aproximadamente el 98,0 %, aproximadamente el 98,5 %, aproximadamente el 99,0 %, aproximadamente el 99,5 %, aproximadamente el 100,0 %.

aproximadamente el 6,5 %, aproximadamente el 6,75 %, aproximadamente el 7,0 %, aproximadamente el 7,25 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 7,75 %, aproximadamente el 8,0 %, aproximadamente el 8,25 %, aproximadamente el 8,5 %, aproximadamente el 8,75 %, aproximadamente el 9,0 %, aproximadamente el 9,25 %, aproximadamente el 9,5 %, aproximadamente el 9,75 % o aproximadamente 10 %.

5 Las composiciones descritas en el presente documento comprenden opcionalmente uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables (incluyendo antiadherentes y/o deslizantes) como excipientes. Lubricantes adecuados incluyen, tanto individualmente como en combinación, behapato de glicerilo (por ejemplo, Compritol™ 888); ácido esteárico y sales del mismo, que incluye magnesio (estearato de magnesio), estearatos de calcio y de sodio; aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo, Sterotex™); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzoato de sodio; acetato sódico; fumarato de sodio; cloruro sódico; DL-leucina; PEG (por ejemplo, Carbowax™ 4000 y Carbowax™ 6000); oleato de sodio; laurilsulfato de sodio; y laurilsulfato de magnesio. Tales lubricantes, si están presentes, constituyen en total de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 8 %, o aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 5 %, del peso total de la composición. Ilustrativamente, uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,2 %, aproximadamente el 0,3 %, aproximadamente el 0,4 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,6 %, aproximadamente el 0,7 %, aproximadamente el 0,8 %, aproximadamente el 0,9 %, aproximadamente el 1,0 %, aproximadamente el 1,1 %, aproximadamente el 1,2 %, aproximadamente el 1,3 %, aproximadamente el 1,4 %, aproximadamente el 1,5 %, aproximadamente el 1,6 %, aproximadamente el 1,7 %, aproximadamente el 1,8 %, aproximadamente el 1,9 %, aproximadamente el 2,0 %, aproximadamente el 2,1 %, aproximadamente el 2,2 %, aproximadamente el 2,3 %, aproximadamente el 2,4 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 2,6 %, aproximadamente el 2,7 %, aproximadamente el 2,8 %, aproximadamente el 2,9 %, aproximadamente el 3,0 %, aproximadamente el 3,1 %, aproximadamente el 3,2 %, aproximadamente el 3,3 %, aproximadamente el 3,4 %, aproximadamente el 3,5 %, aproximadamente el 3,6 %, aproximadamente el 3,7 %, aproximadamente el 3,8 %, aproximadamente el 3,9 %, aproximadamente el 4,0 %, aproximadamente el 4,1 %, aproximadamente el 4,2 %, aproximadamente el 4,3 %, aproximadamente el 4,4 %, aproximadamente el 4,5 %, aproximadamente el 4,6 %, aproximadamente el 4,7 %, aproximadamente el 4,8 %, aproximadamente el 4,9 %, aproximadamente el 5,0 %, aproximadamente el 5,1 %, aproximadamente el 5,2 %, aproximadamente el 5,3 %, aproximadamente el 5,4 %, aproximadamente el 5,5 %, aproximadamente el 5,6 %, aproximadamente el 5,7 %, aproximadamente el 5,8 %, aproximadamente el 5,9 %, aproximadamente el 6,0 %, aproximadamente el 6,1 %, aproximadamente el 6,2 %, aproximadamente el 6,3 %, aproximadamente el 6,4 %, aproximadamente el 6,5 %, aproximadamente el 6,6 %, aproximadamente el 6,7 %, aproximadamente el 6,8 %, aproximadamente el 6,9 %, aproximadamente el 7,0 %, aproximadamente el 7,1 %, aproximadamente el 7,2 %, aproximadamente el 7,3 %, aproximadamente el 7,4 %, aproximadamente el 7,5 %, aproximadamente el 7,6 %, aproximadamente el 7,7 %, aproximadamente el 7,8 %, aproximadamente el 7,9 %, aproximadamente el 8,0 %, aproximadamente el 8,1 %, aproximadamente el 8,2 %, aproximadamente el 8,3 %, aproximadamente el 8,4 %, aproximadamente el 8,5 %, aproximadamente el 8,6 %, aproximadamente el 8,7 %, aproximadamente el 8,8 %, aproximadamente el 8,9 %, aproximadamente el 9,0 %, aproximadamente el 9,1 %, aproximadamente el 9,2 %, aproximadamente el 9,3 %, aproximadamente el 9,4 %, aproximadamente el 9,5 %, aproximadamente el 9,6 %, aproximadamente el 9,7 %, aproximadamente el 9,8 %, aproximadamente el 9,9 % o aproximadamente el 10,0 %.

En otra realización, las composiciones descritas en el presente documento comprenden opcionalmente un emoliente. Emolientes ilustrativos incluyen aceite mineral, mezclas de aceite mineral y alcoholes de lanolina, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, petrolato, petrolato y alcoholes de lanolina, cera de ésteres cetílicos, colesterol, glicerina, monoestearato de glicerilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lecitina, caproato de alilo, extracto de *Althea officinalis*, alcohol araquidílico, argobase EUC, dicaprilato/dicaprato de butilenglicol, goma arábiga, alantoína, carragenina, cetildimeticona, ciclometicona, succinato de dietilo, behenato de dihidroabietilo, adipato de dioctilo, laurato de etilo, palmitato de etilo, estearato de etilo, laurato de isoamilo, octanoato, lanolina con PEG-75, laurato de sorbitano, aceite de nuez, aceite de germen de trigo, almendra super-refinada, sésamo super-refinado, soja super-refinada, palmitato de octilo, triglicérido caprílico/cáprico y cocoato de glicerilo. Un emoliente, si está presente, está presente en las composiciones descritas en el presente documento en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 25 %, o aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 %, en peso. Ilustrativamente, uno o más emolientes están presentes en una cantidad total de aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 9 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 11 %, aproximadamente el 12 %, aproximadamente el 13 %, aproximadamente el 14 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 16 %, aproximadamente el 17 %, aproximadamente el 18 %, aproximadamente el 19 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 21 %, aproximadamente el 22 %, aproximadamente el 23 %, aproximadamente el 24 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 26 %, aproximadamente el 27 %, aproximadamente el 28 %, aproximadamente el 29 %, o aproximadamente el 30 %, en peso.

En una realización, las composiciones descritas en el presente documento comprenden un conservante antimicrobiano. Conservantes antimicrobianos ilustrativos incluyen ácidos, que incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoico, ácido fenólico, ácidos sórbicos, alcoholes, cloruro de bencetonio, bronopol, butilparabeno, cetrimida,

clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, propilparabeno, propionato de sodio, o timerosal. El conservante antimicrobiano, si está presente, está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 3 %, o aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente 2 %, en peso, por ejemplo, aproximadamente el 0,2 %, aproximadamente el 0,4 %, aproximadamente el 0,6 %, aproximadamente el 0,8 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 1,2 %, aproximadamente el 1,4 %, aproximadamente el 1,6 %, aproximadamente el 1,8 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,2 %, aproximadamente el 2,4 %, aproximadamente el 2,6 %, aproximadamente el 2,8 %, aproximadamente el 3,0 %, aproximadamente el 3,2 %, aproximadamente el 3,4 %, aproximadamente el 3,6 %, aproximadamente el 3,8 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 4,2 %, aproximadamente el 4,4 %, aproximadamente el 4,6 %, aproximadamente el 4,8 %, o aproximadamente el 5 %.

Las composiciones descritas en el presente documento comprometen opcionalmente uno o más agentes emulsionantes. El término "agente emulsionante" se refiere a un agente que puede reducir la tensión superficial entre una fase no polar y polar e incluye compuestos definidos en cualquier parte como agentes "auto-emulsionantes". Agentes emulsionantes adecuados pueden proceder de cualquier clase de agentes emulsionantes farmacéuticamente aceptables que incluyen hidratos de carbono, proteínas, alcoholes de alto peso molecular, agentes humectantes, ceras y sólidos finamente divididos. El agente emulsionante opcional, si está presente, está presente en una composición en una cantidad total de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 12 %, aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 %, o aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 % en peso de la composición. Ilustrativamente, uno o más agentes emulsionantes están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 9 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 11 %, aproximadamente el 12 %, aproximadamente el 13 %, aproximadamente el 14 %, o aproximadamente el 15 %.

En otra realización, el disolvente inmiscible con agua comprende propilenglicol, y está presente en una composición en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 99 %, en peso de la composición, por ejemplo aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 99 %.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender opcionalmente uno o más aglutinantes. Los aglutinantes pueden ser tanto secos como húmedos. Los aglutinantes secos pueden incluir hidratos de carbono simples y complejos (por ejemplo, sacarosa, glucosa, fructosa, maltosa, lactosa, maltodextrinas, almidón, almidones modificados, manitol, sorbitol, maltitol, xilitol y eritritol), celulosa, y derivados celulósicos (por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa y hidroxietilcelulosa). Los agentes aglutinantes húmedos pueden incluir polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, goma xantana, goma carragenina, goma de semilla de algarrobo, alginatos y goma arábica. Dependiendo del resultado deseado, un experto habitual en la materia de la farmacia, farmacéutica, administración de fármacos, farmacocinética, medicina u otra disciplina relacionada que comprende mezclar un excipiente con un fármaco o agente terapéutico con una composición sería capaz de seleccionar el aglutinante apropiado y la concentración relativa del aglutinante.

En otra realización, las composiciones descritas en el presente documento pueden contener disgregantes, tales como glicolato sódico de almidón, crospovidona, croscarmelosa, celulosa microcristalina y almidón. Dependiendo del resultado deseado, un experto habitual en la materia de la farmacia, farmacéutica, administración de fármacos, farmacocinética, medicina u otra disciplina relacionada que comprende mezclar un excipiente con un fármaco o agente terapéutico con una composición sería capaz de seleccionar el disgregante apropiado y la concentración relativa del disgregante.

En otra realización, las composiciones desveladas en el presente documento pueden contener lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y sus sales farmacéuticamente aceptables, talco, aceites vegetales y ceras. Dependiendo del resultado deseado, un experto habitual en la materia de la farmacia, farmacéutica, administración de fármacos, farmacocinética, medicina u otra disciplina relacionada que comprende mezclar un excipiente con un fármaco o agente terapéutico con una composición sería capaz de seleccionar el lubricante apropiado y la concentración relativa del lubricante.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden también comprender opcionalmente uno o más potenciadores del sabor, tales como edulcorantes, que incluyen aspartamo, acesulfame potásico, sucralosa y sacarina o agentes enmascaradores del sabor, tales como aromatizantes. Dependiendo del resultado deseado, un experto habitual en la materia de la farmacia, farmacéutica, administración de fármacos, farmacocinética, medicina u

otra disciplina relacionada que comprende mezclar un excipiente con un fármaco o agente terapéutico con una composición sería capaz de seleccionar el potenciador del sabor apropiado o agente de preparación de sabor y la concentración relativa del potenciador del sabor o agente de enmascaramiento del sabor.

5 Usos terapéuticos

En una realización, las composiciones desveladas en el presente documento comprenden uno o más profármacos de cannabidiol en una cantidad total de entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 95 % en peso de la composición, por ejemplo, aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,2 %, aproximadamente el 0,3 %, aproximadamente el 0,4 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,6 %, aproximadamente el 0,7 %, aproximadamente el 0,8 %, aproximadamente el 0,9 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 9 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 % o aproximadamente el 95 %.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de compuesto o agente que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica y/o profiláctica requerida o deseada, como pueda requerir el contexto del tratamiento particular.

Se entenderá que una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz de un fármaco para un sujeto depende, entre otras cosas, del peso corporal del sujeto, además de otros factores conocidos para un experto habitual en la materia. Un "sujeto" en el presente documento al que puede administrarse un agente terapéutico o composición del mismo incluye mamíferos tales como un sujeto humano de cualquier sexo y de cualquier edad, y también incluye cualquier animal no humano, particularmente un animal doméstico o de compañía, ilustrativamente un gato, perro o un caballo, además de animales de laboratorio tales como cobayas.

Los términos "tratan", "tratado", "tratar" y "tratamiento" deben entenderse ampliamente con referencia a cualquier respuesta a, o anticipación de, una afección médica en un mamífero, particularmente un ser humano, e incluye, pero no se limita a:

(i) prevenir que la afección médica se produzca en un sujeto, que puede o puede no estar predispuesto a la afección, pero que todavía no se ha diagnosticado con la afección y, por consiguiente, el tratamiento constituye tratamiento profiláctico para la afección médica;

(ii) inhibir la afección médica, es decir, detener, ralentizar o retrasar la aparición, desarrollo o progresión de la afección médica; o

(iii) aliviar la afección médica, es decir, causar la regresión de la afección médica.

En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un profármaco de cannabidiol se administra para tratar una afección médica seleccionada del grupo que consiste en: náuseas, emesis, dolor, síndrome consuntivo, deterioro progresivo por VIH, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, trastornos por el uso de alcohol, distonía, esclerosis múltiple, trastornos intestinales inflamatorios, artritis, dermatitis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, efectos antiinflamatorios, anticonvulsivos, antipsicóticos, antioxidantes, neuroprotectores, antineoplásicos, inmunomoduladores, dolor neuropático periférico, dolor neuropático asociado a neuralgia posherpética, neuropatía diabética, zóster, quemaduras, queratosis actínica, llagas y úlceras de la cavidad bucal, dolor post-episiotomía, psoriasis, prurito, dermatitis de contacto, eccema, dermatitis herpetiforme bullosa, dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo, eritema multiforme grave (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis seborreica, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, condrocalcinosis, dolor de articulaciones secundario a dismenorrea, fibromialgia, dolor musculoesquelético, complicaciones neuropáticas-posoperatorias, polimiositis, tenosinovitis no específica aguda, bursitis, epicondilitis, osteoartritis postraumática, sinovitis, artritis reumatoide juvenil e inhibición del crecimiento de pelo.

Formas de dosificación farmacéuticas

En una realización, una unidad de dosificación única de cualquier formulación comprende una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz de un profármaco de cannabidiol.

En una realización, las composiciones descritas en el presente documento son adecuadas para administración transdérmica. En otra realización, las composiciones por vía transdérmica administrables están adaptadas para

administración en y/o alrededor del abdomen, espalda, pecho, piernas, brazos, cuello cabelludo u otra superficie de la piel adecuada y pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de cannabidiol se administra en parches, pomadas, cremas, suspensiones, lociones, pastas, geles, esprays, espumas o aceites.

5 En otra realización, las composiciones descritas en el presente documento que son por vía transdérmica administrables incluyen formulaciones en las que el profármaco de cannabidiol se pone en una formulación de glicol o de gel.

10 En una realización, las composiciones descritas en el presente documento son adecuadas para administración tópica. En otra realización, las composiciones administrables tópicas están adaptadas para administración en y/o alrededor del abdomen, espalda, pecho, piernas, brazos, cuello cabelludo u otra superficie de la piel adecuada y pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de cannabidiol se administra en parches, pomadas, cremas, suspensiones, lociones, pastas, geles, esprays, espumas o aceites.

15 En otra realización, las composiciones descritas en el presente documento son adecuadas para administración por vía oral. En otra realización, las composiciones descritas en el presente documento que son administrables por vía oral incluyen formulaciones en las que el profármaco de cannabidiol se administra en comprimidos, cápsulas, suspensiones, jarabes o líquidos. En una realización adicional, la composición puede formularse como comprimido o cápsula de liberación prolongada o de acción prolongada. En otra realización, la forma de dosificación oral puede recubrirse entéricamente usando composiciones y técnicas conocidas para un experto habitual en la materia.

20 En una realización, las composiciones descritas en el presente documento son adecuadas para administración por vía oral. En otra realización, las composiciones descritas en el presente documento que son bucalmente administrables pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de cannabidiol se administra en pastillas para chupar, esprays, geles, pastas, comprimidos disolubles o tiras disolubles.

25 En una realización, las composiciones descritas en el presente documento son adecuadas para administración sublingual. En otra realización, las composiciones descritas en el presente documento que son sublingualmente administrables pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de cannabidiol se administra en pastillas para chupar, esprays, geles, pastas, comprimidos disolubles o tiras disolubles.

30 En una realización, las composiciones descritas en el presente documento son adecuadas para administración inyectable. En otra realización, las composiciones descritas en el presente documento que son inyectablemente administrables pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de cannabidiol se administra como una inyección intravenosa, intratecal, subcutánea o de depósito.

35 En una realización, las composiciones descritas en el presente documento son adecuadas para administración rectal. En otra realización, las composiciones descritas en el presente documento que son rectalmente administrables pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de cannabidiol se coloca en supositorios, pomadas, cremas, suspensiones, soluciones, lociones, pastas, geles, esprays, espumas o aceites.

40 En una realización, las composiciones descritas en el presente documento son adecuadas para administración vaginal. En otra realización, las composiciones descritas en el presente documento que son vaginalmente administrables pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de cannabidiol se coloca en supositorios, pomadas, cremas, suspensiones, soluciones, lociones, pastas, geles, esprays, espumas o aceites.

45 En una realización, las composiciones descritas en el presente documento son adecuadas para administración ocular. En otra realización, las composiciones descritas en el presente documento que son ocularmente administrables pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de cannabidiol se coloca en pomadas, suspensiones, soluciones, geles o esprays.

50 En una realización, las composiciones descritas en el presente documento son adecuadas para administración nasal. En otra realización, las composiciones descritas en el presente documento que son nasalmente administrables pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de cannabidiol se coloca en pomadas, suspensiones, soluciones, lociones, pastas, geles, esprays o nieblas.

Ejemplos

60 Ejemplos que no se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones son solo para fines ilustrativos.

EJEMPLO 1

SECCIÓN I. SUMARIO

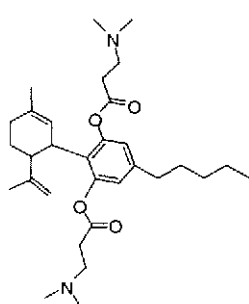
65 El objetivo era sintetizar cannabidiol y profármacos de cannabidiol y evaluar la permeación del cannabidiol y sus profármacos a través de la piel abdominal humana *in vitro*. Se sintetizaron cannabidiol y cinco profármacos de

cannabidiol y se ensayaron. Se usó el flujo a través de las celdas de difusión para los estudios de permeación. Se usaron sales equilibradas con Hanks tamponadas con HEPES que contenían 40 % de (polietilenglicol) PEG 400 con gentamicina para el compartimento receptor. La solución donante comprendió cualquiera de 100 % de solución de propilenglicol (PG) o una frotada en formulación de gel. Los valores del flujo y del tiempo de desfase del cannabidiol y profármacos de cannabidiol se obtuvieron de los perfiles de permeación. La acumulación de fármaco en la piel después de un experimento de difusión de 24 ó 36 h se determinó como $\mu\text{mol/g}$ de peso de tejido húmedo.

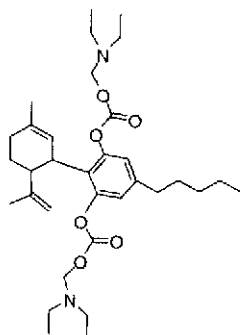
Estos profármacos también tienen propiedades fisicoquímicas mejoradas que los harían candidatos adecuados para la administración mejorada mediante otras vías de administración, que incluyen oral, bucal, sublingual, inyectable, tópica, folicular, nasal, ocular, rectal o vaginal.

SECCIÓN II. METODOLOGÍA

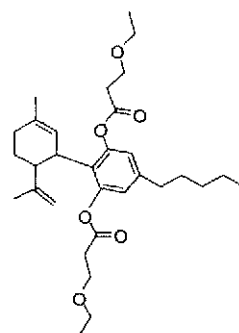
1.0 Fin: Sintetizar profármacos de cannabidiol y evaluar la permeación en piel humana de cannabidiol y profármacos de cannabidiol *in vitro*.



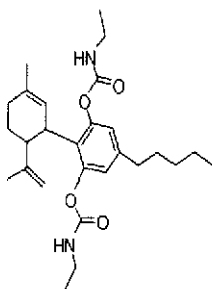
Fórmula: $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_6$
PM: 512
ALL00101



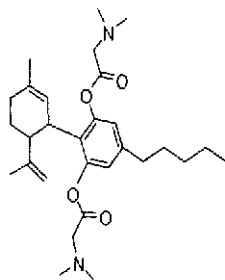
Fórmula: $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6$
PM: 572
ALL00102



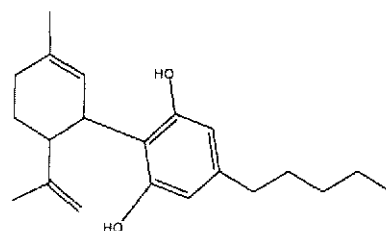
Fórmula: $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_6$
PM: 514
ALL00103



Fórmula: $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$
PM: 456
ALL00104



Fórmula: $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4$
PM: 484
ALL00105



Fórmula: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2$
PM: 314
cannabidiol

2.0 Detalles de la piel

La muestras de piel usadas en los siguientes experimentos se obtuvieron de cirugía de reducción abdominal y se cortaron con dermatomo a un espesor de aproximadamente 200 μm . Las muestras de piel usadas en el presente documento se congelaron a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante menos de seis meses.

3.0 Sustancias químicas

Las sustancias químicas usadas en el experimento incluyeron: acetonitrilo (calidad para HPLC), ácido trifluoroacético, trietilamina, ácido 4-(2-hidroxietil)-piperazinanosulfónico (HEPES), sulfato de gentamicina, ácido p-toluenosulfónico, 4-dimetilaminopiridina, miristato de isopropilo (IPM), hidróxido sódico y bicarbonato sódico se compraron de Fisher Scientific (Fairlawn, NJ). Metanol (calidad para HPLC), acetonitrilo (calidad para HPLC), ácido 3-O-etoxi-propiónico, éter dietílico, N,N'-diclohexilcarbodiimida, N,N-dimetilglicina, polietilenglicol 400 (PEG 400) y sulfato de sodio anhidro se compraron de VWR (West Chester, PA). Propilenglicol (PG), olivetol, cloroformiato de

clorometilo, isocianato de etilo, etanol absoluto y polvo modificado con sales equilibradas con Hanks se compraron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Éter de petróleo, acetato de etilo, hexano, cloroformo y diclorometano se obtuvieron de las tiendas de productos químicos de la Universidad de Kentucky (Lexington, KY). Se compró (+)-(1S,4R)-p-menta-2,8-dien-1-ol de Norac, Inc. (Azusa, CA). Se obtuvo Carbopol® 980 de Noveon, Inc. (Cleveland, OH). Se obtuvo agua nanopura de un sistema de filtración Barnstead (Dubuque, IA).

4.0 Síntesis de cannabidiol y profármacos de cannabidiol

4.1 Síntesis de cannabidiol

Se disolvieron olivetol (920 mg, 0,00511 moles) y ácido p-toluenosulfónico (PTSA) (110 mg, 0,000578 moles) en benceno; la mezcla de reacción resultante se destiló azeotrópicamente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió bajo argón (+)-(1S,4R)-p-menta-2,8-dien-1-ol (586 mg, 0,00385 moles) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó la fase de éter y se purificó sobre columna de sílice usando éter de petróleo y éter dietílico como eluyente (98:2). Finalmente se recogieron 300 mg de cannabidiol (300 mg) (24 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 6,23-6,41 (m, 2H), 5,99 (s, 1H, D₂O intercambiable), 5,66 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,49 (s a, 1H, D₂O intercambiable) 4,46 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 2,00-2,47 (m, 5H), 1,87 (m, 5H), 1,46-1,83 (m, 6H), 1,23-1,48 (m, 3H), 0,96-1,00 (m, 3H).

4.2 Síntesis de ALL00101

Se disolvieron N,N-dimetil-β-alanina (0,600 mg, 0,00512 moles), N,N'-d ciclohexilcarbodiimida (DCC) (1,05 g, 0,00512 moles), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (85 mg) en diclorometano (DCM) y se agitó bajo nitrógeno durante 2 h; después se añadió cannabidiol (806 mg, 0,00264 moles) en DCM. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche y el sólido se filtró sobre Celite. El producto en bruto se purificó sobre columna de sílice produciendo 300 mg (26,48 %) del compuesto final (ALL00101).

4.3 Síntesis de ALL00102

Se disolvió cannabidiol (216 mg, 0,0006878 moles) en diclorometano y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en baño de hielo y se añadió cloroformiato de clorometilo (177 mg, 0,001375 moles) gota a gota hasta 30 min y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua, la fase orgánica combinada se secó, se evaporó y se purificó sobre columna de sílice usando éter de petróleo y éter dietílico (9:1) como eluyente. El compuesto del título fue como un compuesto de aceite (130 mg, 37 %). Este compuesto aceitoso (130 mg, 0,000260 moles) se trató con exceso de dietilamina dando el compuesto objetivo (31,5 mg, 21 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 6,90 (s, 2H), 5,83-5,84 (dd, 4H), 5,19 (s, 1H, etilénico cíclico), 4,54-4,55 (d, 1H), 4,44-4,44 (d, 1H), 3,50-3,55 (m, 1H) 2,57-2,62 (m, 3H), 1,90-2,12 (m, 2H), 1,34-1,59, 1,62-1,64 (m, 11H), 1,30-1,33 (m, 5H), 0,90-0,92 (m, 3H) RMN ¹³C (CDCl₃): 13,89, 19,27, 22,30, 23,31, 28,48, 30,02, 30,22, 31,23, 35,05, 37,87, 45,63, 72,19, 72,23, 72,28, 111,05, 122,12, 122,15, 122,18, 134,28, 142,53, 147,13, 149,10, 151,34 RMN ¹H (CDCl₃): 6,81 (s, 2H), 5,42 (s, 1H), 4,68 (dd, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,24-3,47 (m, 10H), 2,49-2,57 (m, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,69-1,95 (m, 12 H), 1,15-1,46 (m, 17H), 0,93-0,95 (m, 3H) RMN ¹³C (CDCl₃): 13,71, 14,35, 14,62, 20,53, 22,76, 23,65, 29,50, 30,82, 30,99, 31,98, 35,62, 38,80, 41,61, 42,20, 46,08, 110,90 125,63, 126,36, 131,61, 141,50, 148,04, 150,30, 153,92.

4.4 Síntesis de ALL00103

Se disolvieron ácido 3-O-etoxi-propiónico (0,507 mg, 0,0042 moles), DCC (889 mg, 0,00429 moles) y DMAP (138 mg) en DCM bajo nitrógeno, agitación durante 2 h. Se añadió cannabidiol (450 mg, 0,00143 moles) en DCM durante 30 min y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche. El sólido se filtró a través de Celite, el filtrado se purificó usando (75:25) éter de petróleo, y se usó éter dietílico como eluyente dando 210 mg (51,4 %) de un compuesto final aceitoso.

RMN ¹H (CDCl₃): 6,78 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,45-4,53 (dd, 2H), 3,77-3,80 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 3,50-3,57 (t, 4H), 2,57-2,90 (m, 4H), 2,51-2,56 (t, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,61-1,90 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 9H), 1,30-1,32 (m, 4H), 1,21-1,29 (t, 6H), 0,85-0,90 (m, 3H) RMN ¹³C (CDCl₃): 14,25, 15,35, 19,84, 22,68, 23,59, 28,97, 30,56, 30,70, 31,67, 35,39, 38,46, 45,82, 65,78, 66,68, 111,13, 124,69, 126,02, 141,94, 147,80, 149,58, 169,78.

4.5 Síntesis de ALL00104

Se disolvieron cannabidiol (284 mg, 0,000904 moles) y trietilamina (0,482 ml, 0,00226 moles) en DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió gota a gota isocianato de etilo (0,1419 ml, 0,00180 moles) durante 10 min dando la mezcla de reacción que se agitó durante la noche. Los disolventes se evaporaron y el producto en

bruto se purificó sobre columna de sílice usando (8:2) hexano:acetato de etilo como eluyente. El compuesto final (260 mg, 63 %) recogido fue un semisólido.

5 RMN ¹H (CDCl₃): 6,77 (s, 2H), 5,30 (m, 1H), 4,11 (s a, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,15 (m, 4H), 2,46-2,64 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,88 (2H), 1,25-1,66 (m, 10H), 1,30 (m, 5H), 1,17-1,22 (m, 5H), 0,88 (m, 3H) RMN ¹³C (CDCl₃): 14,36, 14,53, 15,53, 19,87, 22,80, 23,71, 25,02, 29,17, 30,75, 30,90, 31,87, 35,61, 36,44, 36,97, 38,26, 46,24, 111,14, 124,60, 127,12, 132,37, 141,76, 147,97, 149,87, 154,26.

10 4.6 Síntesis de ALL00105

10 Se añadió cannabidiol (280 mg, 0,000890 moles) para activar DCC (550 mg, 0,00267 moles), DMAP (429 mg, 0,00133 moles) y N,N-dimetilglicina (275 mg, 0,002678 moles) en DCM a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche bajo nitrógeno, el sólido en la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la mezcla de reacción se purificó sobre columna de sílice usando cloroformo y metanol (97:3) como eluyente dando 70 mg del compuesto final (10,07 %).

15 RMN ¹H (CDCl₃): 6,42 (s, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,20-4,40 (dd, 2H), 2,21 (s, 4H), 2,34-2,40 (m, 1H), 2,20-2,34 (m, 13H), 2,00-2,10 (m, 3H), 1,29-1,42 (m, 10H), 1,13-1,26 (m, 4H), 0,91-0,92 (m, 3H) RMN ¹³C (CDCl₃): 14,36, 20,16, 22,80, 23,90, 29,12, 30,67, 30,85, 31,75, 35,53, 38,86, 45,57, 45,86, 60,16, 111,23, 124,69, 125,94, 132,71, 142,17, 147,86, 149,38, 168,73.

20 5.0 Estudios de permeación de la piel *in vitro*

25 5.1 Preparación del fluido receptor

25 Se preparó 1 l de fluido receptor midiendo 1 l de agua nanopura en una probeta graduada. Se añadió el 90 % del agua a un matraz Erlenmeyer. Se añadieron sales de Hanks (1 botella) al agua junto con 5,96 g de HEPES y 0,35 g de bicarbonato sódico. El pH de la solución se ajustó con solución 1 N de hidróxido sódico a pH 7,4. Se añadió el agua restante y el fluido receptor se filtró a través de un filtro de 0,2 μ (Millipore, Billerica, MA). Se añadieron 50 mg de gentamicina al fluido receptor filtrado y se sacaron 400 ml del fluido receptor y se sustituyeron con 400 ml de PEG 400.

30 5.2 Preparación de formulaciones de fármaco

35 Se usaron dos formulaciones diferentes para cargar el compartimento donante. Los fármacos se prepararon en tanto 100 % de PG como una formulación de gel. Para la solución del PG, se pesaron aproximadamente 50-120 mg del fármaco apropiado en un tubo de cultivo silanizado de vidrio. La formulación de gel resultó de la mezcla de etanol absoluto, agua nanopura, IPM, Carbopol[®] 980, solución 0,1 N acuosa de hidróxido sódico y el fármaco respectivo.

40 5.3 Experimentos de permeación

40 Se usó piel cortada con dermatomo de abdominoplastia, guardada a -20 °C, para los experimentos. Se usó un sistema de celda de perfusión de flujo a través PermeGear (en línea, Riegelsville, PA) para los estudios de permeación en piel.

45 Las celdas de difusión se mantuvieron a 32 °C con un baño de agua circulante. Se dispuso piel epidérmica humana en la celda de difusión con estrato córneo (capa de piel superior) orientada hacia el compartimento donante. El área de permeación de la piel fue 0,95 cm². Se recogieron datos de un donante de piel humana con tres a cuatro celdas de difusión por tratamiento.

50 La solución receptora fue sales equilibradas con Hanks tamponada con HEPES con gentamicina que contenían 40 % de PEG 400 a un pH de 7,4 y la velocidad de flujo se ajustó a 0,8 ml/h. Cada celda se cargó con 0,050 ml de la formulación de fármaco respectiva (solución donante) o con 0,035 ml de formulación de gel que se frotó en la piel durante 15 s con una varilla recubierta con teflón. La formulación se aplicó para garantizar la cobertura completa.

55 Las celdas de difusión se cubrieron con una tapa durante la duración del estudio.

60 Se recogieron muestras en viales de centelleo en incrementos de 3 h durante tanto 24 h como 36 h. Todas las muestras se almacenaron a 4 °C hasta que se extrajeron. Se puso una alícuota (0,5 ml) de la muestra de difusión en un vial de HPLC silanizado y se añadieron 0,5 ml de acetonitrilo a la muestra, se tapó y se agitó con formación de vórtice.

65 Al final del experimento, se extrajo el tejido de piel de la celda de difusión, se aclaró con agua nanopura y se transfirió seco a una toalla de papel. La piel se desnudó con cinta dos veces usando cinta para libros (Scotch[™], 3M, St. Paul, MN) para eliminar la formulación de fármaco que se adhirió a la superficie de tejido. El área de piel en contacto con el fármaco se cortó, se trituró y se puso en un vial de centelleo previamente pesado. Se añadieron diez ml de acetonitrilo al vial y se extrajo el fármaco de la piel agitando a temperatura ambiente durante la noche. Al día

siguiente se tomó una alícuota de 0,1 ml y se diluyó con 0,9 ml adicionales de acetonitrilo. La muestra diluida se añadió al vial de HPLC silanizado para análisis.

5 Al final del experimento, se tomó una alícuota de 0,01 ml de la solución donante de PG y se añadió a un vial de centelleo que contenía 10 ml de acetonitrilo. Los viales se agitaron con formación de vórtice y a continuación se sonicaron durante 15 min. Se tomó una alícuota de 1 ml y se transfirió a un vial de HPLC silanizado para análisis.

6.0 Método analítico

Columna	Columna Spheri de 5 µm (4,6 x 220 mm) con fase inversa C ₈ Brownlee [®] con una precolumna de 7 µm (3,2 x 150 mm) de fase inversa C ₈ Brownlee [®]
Fase móvil	85:15 de acetonitrilo:0,1 % de ácido trifluoroacético con 5 % de acetonitrilo, 85:15 de acetonitrilo:0,05 % de ácido trifluoroacético con 5 % de acetonitrilo, 80:20 de acetonitrilo:0,05 % de ácido trifluoroacético con 5 % de acetonitrilo, o 60:40 de acetonitrilo:0,05 % de ácido trifluoroacético con 5 % de acetonitrilo
Velocidad de flujo	1,5 ml/min
Longitud de onda	215 ó 220 nm
Volumen de inyección	100 µl (muestras de difusión y patrones respectivos) 10 µl o 20 µl (muestras de piel, muestras de donante y patrones respectivos)
Tiempo de ejecución	7-17 min
Tiempos de retención	cannabidiol = 2,2-9,0 min ALL00101 = 5,3 min ALL00102 = 8,0-11,3 min ALL00103 = 8,4-14 min ALL00104 = 10,5 min ALL00105 = 12,0-16,0 min

10

7.0 Análisis de datos

Se representó la cantidad acumulada de fármaco recogido en el compartimento receptor en función del tiempo. El valor de flujo para un experimento dado se obtuvo de la pendiente de una porción en estado estacionario de la gráfica de la cantidad acumulada de fármaco permeado frente al tiempo. El tiempo de desfase se obtuvo de la ordenada en el origen de x de la porción en estado estacionario de la gráfica de cantidad acumulada de fármaco permeado frente al tiempo. En las Tablas 11-14, los resultados combinados del profármaco administrado y cannabidiol del profármaco se enumeran como "cannabidiol total". Estos valores representan los datos como equivalentes de cannabidiol total administrados en forma de cannabidiol y/o profármaco.

20

SECCIÓN III. RESULTADOS

No se informaron puntos de fusión para cannabidiol o los profármacos de cannabidiol debido a que todos los compuestos están en forma de aceite. ALL00101 y ALL00102 permearon a través de la piel humana como cannabidiol. No se encontró profármaco intacto en las muestras de difusión (muestras receptoras) para ninguno de ALL00101 o ALL00102. Tanto cannabidiol como el profármaco intacto se encontraron en las muestras de disposición de piel (tejido). ALL00101 y ALL00102 tuvieron mayor cannabidiol total en la piel en comparación con el cannabidiol. No se observó potenciamiento del flujo con los profármacos ALL00101 o ALL00102. ALL00103 y ALL00104 no permearon (o fueron inferiores al LOD) a través de la piel con tanto la solución donante de PG como la formulación de gel. Se encontró algo de profármaco intacto en las muestras de piel, pero se detectó muy poco cannabidiol para ALL00103 y ALL00104. El potenciamiento del flujo medio entre los dos experimentos de formulación de gel ALL001005 fue 2,5. ALL00105 permeó principalmente como profármaco intacto. La cantidad acumulada de equivalentes de cannabidiol total (nmoles) administrada de ALL00105 fue 3,1-5,9 veces mayor cuando se comparó con cannabidiol. No se observaron los mismos resultados con la solución donante de propilenglicol que no mostró ningún potenciamiento. Además del flujo potenciado con ALL00105, el tiempo de desfase (estudios de formulación de gel) de cannabidiol total disminuyó 7-8 h en comparación con el fármaco parental. La disminución del tiempo de desfase beneficia a los pacientes administrando el fármaco más rápidamente, que es beneficioso para el tratamiento de dolor y náuseas. Los otros profármacos de cannabidiol pueden ser satisfactorios si se formularon soluciones de fármaco con potenciadores o pueden ser útiles en elegir como diana la administración de tratamiento tópico en lugar de la administración transdérmica (para niveles en sangre sistémica de fármaco).

40

Tabla 1. Cannabidiol y profármacos de cannabidiol

Compuesto cannabidiol	Fórmula molecular	Peso molecular
	C ₂₁ H ₃₀ O ₂	314
ALL00101	C ₃₁ H ₄₈ N ₂ O ₆	512
ALL00102	C ₃₃ H ₅₂ N ₂ O ₆	572

ALL00103	C ₃₁ H ₄₆ O ₆	514
ALL00104	C ₂₇ H ₄₀ N ₂ O ₄	456
ALL00105	C ₂₉ H ₄₄ N ₂ O ₄	484

Tabla 2. Datos de permeación de cannabidiol (n=3) en propilenglicol

Compuesto	Conc. en piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 24 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de desfase (h)
cannabidiol (CBD)	190,8 ± 10,7	222,7 ± 74,0	10,4 ± 2,0	12,2 ± 1,8

En la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

5 **Tabla 3. Datos de permeación de CBD-bajo (n=2), ALL00101 (n=2), ALL00102 (n=2) y CBD-alto (n=3) en propilenglicol**

Compuesto	Conc. en piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 24 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de desfase (h)
CBD (conc. baja)	26,3 ± 14,1	50,1 ± 28,1	4,5 ± 2,5	12,2 ± 0,0
ALL00101	174 ± 43 (CBD) 29,2 ± 7,6 (PD)	11,0 ± 0,1	1,0 ± 0,4	11,7 ± 5,1
ALL00102	ND	8,6 ± 6,3	0,6 ± 0,5	NA
CBD (conc. alta)	223,1 ± 75,3	89,2 ± 15,0	7,8 ± 1,1	12,0 ± 0,3

En la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

Tabla 4. Datos de permeación de CBD-bajo (n=2), ALL00102 (n=3) y CBD-alto (n=2) en propilenglicol

Compuesto	Conc. en piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 24 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de desfase (h)
CBD (conc. baja)	112,5 ± 61,8	63,5 ± 47,5	6,0 ± 3,3	13,6 ± 2,6
ALL00102	18,9 ± 9,9 (CBD) 73,4 ± 35,5 (PD)	9,1 ± 5,0	0,7 ± 0,3	11,0 ± 2,8
CBD (conc. alta)	167,6 ± 76,7	110,4 ± 18,9	8,5 ± 2,4	11,5 ± 0,4

10 En la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

Tabla 5. Datos de permeación de CBD-bajo (n=4), ALL00102 (n=2) y CBD-alto (n=2) en propilenglicol

Compuesto	Conc. en piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 24 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de desfase (h)
CBD (conc. baja)	75,3 ± 33,1	56,9 ± 39,4	5,7 ± 3,5	13,7 ± 1,2
ALL00102	183,1 ± 62,8 (PD)	13,7 ± 18,6	0,3 ± 0,1	5,1 ± 0,0
CBD (conc. alta)	104,9 ± 51,0	42,4 ± 10,7	3,9 ± 0,0	10,0 ± 0,0

En la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

15 **Tabla 6. Datos de permeación de CBD (n=4) en propilenglicol**

Compuesto	Conc. en piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 24 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de desfase (h)
CBD	49,2 ± 15,2	27,5 ± 32,5	4,3 ± 2,4	15,1 ± 3,4

En la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

Tabla 7. Datos de permeación de CBD (n=3) en propilenglicol

Compuesto	Conc. en piel a las 36 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 36 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de desfase (h)
CBD	44,1 ± 15,5	15,7 ± 5,4	1,0 ± 0,7	13,4 ± 9,3

En la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

20

Tabla 8. Datos de permeación de CBD (n=3) en formulación de gel

Compuesto	Conc. en piel a las 36 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 36 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de desfase (h)
CBD	28,4 ± 8,8	52,0 ± 42,7	2,0 ± 2,3	1,4 ± 1,7

En la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

Tabla 9. Datos de permeación de CBD (n=3) y ALL00102 (n=3) en formulación de gel

Compuesto	Conc. en piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 24 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de desfase (h)
CBD	24,6 ± 3,6	1,9 ± 1,3	0,10 ± 0,06	3,6 ± 0,1
ALL00102	0,4 ± 0,3 (CBD) 22,9 ± 9,3 (PD)	1,1 ± 0,4	0,05 ± 0,02	1,6 ± 1,6

25 En la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

Tabla 10. Datos de permeación de CBD (n=4) y ALL00102 (n=4) en propilenglicol

Compuesto	Conc. en piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 24 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de desfase (h)
CBD	85,8 ± 24,3	164,5 ± 34,1	8,0 ± 0,9	14,3 ± 3,1
ALL00102	31,3 ± 5,5 (PD)	ND	ND	NA

En la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

Tabla 11. Datos de permeación de CBD (n=3) y ALL00105 (n=3) en formulación de gel

Compuesto	Conc. en piel a las 25 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 25 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de desfase (h)
CBD	29,0 ± 10,2	13,3 ± 2,6	1,0 ± 0,1	10,0 ± 0,9
CBD total*	84,5 ± 60,7	76,5 ± 7,9	3,3 ± 0,7	1,2 ± 0,1
ALL00105	82,1 ± 58,9	66,8 ± 9,0	2,9 ± 0,5	7,9 ± 3,3
CBD de ALL00105	2,5 ± 2,1	4,1 ± 1,5	0,3 ± 0,02	0,8 ± 0,4

* CBD total = equivalentes de cannabidiol total administrados en forma de cannabidiol y/o profármaco

5 En la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

Tabla 12. Datos de permeación de CBD (n=2) y ALL00105 (n=2) en formulación de gel

Compuesto	Conc. en piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 24 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de desfase (h)
CBD	88,4 ± 36,3	2,9 ± 0,1	0,24 ± 0,003	11,5 ± 0,4
CBD total*	29,7 ± 9,1	8,9 ± 0,04	0,41 ± 0,03	0,9 ± 1,2
ALL00105	27,5 ± 7,4	7,3 ± 0,03	0,37 ± 0,01	3,9 ± 4,8
CBD de ALL00105	2,2 ± 2,1	1,1 ± 0,02	0,06 ± 0,02	1,0 ± 0,6

En la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

10

Tabla 13. Datos de permeación de CBD (n=1) y ALL00105 (n=2) en propilenglicol

Compuesto	Conc. en piel a las 36 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 36 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de desfase (h)
CBD	39,4 ± 0,0	94,5 ± 0,0	4,2 ± 0,0	10,9 ± 0,0
CBD total*	7,2 ± 10,1	47,2 ± 0,1	1,9 ± 0,2	10,0 ± 2,9
ALL00105	8,8 ± 0,0	14,7 ± 3,2	0,5 ± 0,01	7,5 ± 0,0
CBD de ALL00105	2,8 ± 3,8	32,6 ± 3,0	1,4 ± 0,2	12,6 ± 1,3

En la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

Tabla 14. Datos de permeación de CBD (n=3) y ALL00103 (n=4) en propilenglicol

Compuesto	Conc. en piel a las 36 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 36 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de desfase (h)
CBD	92,9 ± 4,8	93,6 ± 38,0	8,4 ± 2,4	10,3 ± 2,0
CBD total*	9,7 ± 1,0	ND	ND	ND
ALL00103	9,7 ± 1,0	ND	ND	ND
CBD de ALL00103	ND	ND	ND	ND

En la que "n" es el número de muestras de piel ensayadas.

15

EJEMPLOS 2, 2A Y 2B

Excepto cuando se indique más adelante, la metodología usada en los Ejemplos 2A y 2B fue la misma que la metodología usada en el Ejemplo 2.

20

SECCIÓN I. SUMARIO

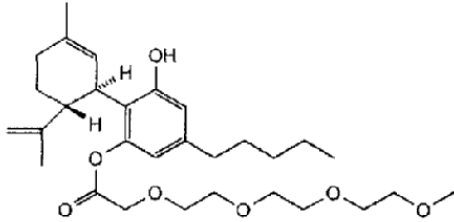
El objetivo fue sintetizar profármacos de cannabidiol y evaluar la permeación de cannabidiol y diversos profármacos de cannabidiol a través de la piel abdominal humana *in vitro*. Se sintetizaron cannabidiol y numerosos profármacos de cannabidiol y se ensayaron varios. Se usaron celdas de difusión de flujo a través para los estudios de permeación. Se usaron sales equilibradas con Hanks tamponada con HEPES que contenían 40 % de PEG 400 con gentamicina o 40 % de PEG 400 acuoso con gentamicina para el compartimento receptor. La solución donante comprendió 90:8:2 de solución de PG:H₂O:IPM o formulación de gel. Los valores del flujo y el tiempo de desfase de cannabidiol y profármacos de cannabidiol se obtuvieron de los perfiles de permeación. La acumulación de fármaco en la piel después de un experimento de difusión de 24, 30 ó 42 h se determinó como µmol/g de peso de tejido húmedo.

Estos profármacos también tienen propiedades fisicoquímicas que los harían candidatos adecuados para la administración mejorada mediante otras vías de administración, que incluyen oral, bucal, sublingual, inyectable, tópica, folicular, nasal, ocular, rectal o vaginal.

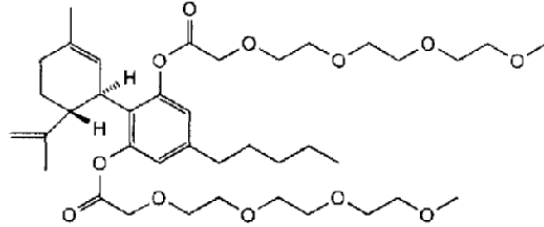
35

SECCIÓN II. METODOLOGÍA

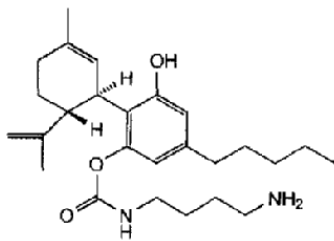
1.0 Fin: El fin del ejemplo era sintetizar profármacos de cannabidiol y evaluar la permeación en piel humana de cannabidiol y profármacos de cannabidiol *in vitro*.



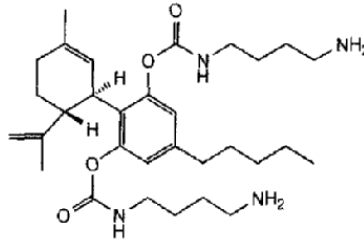
Fórmula: $C_{30}H_{46}O_7$
 PM: 518,68
 ALL00131



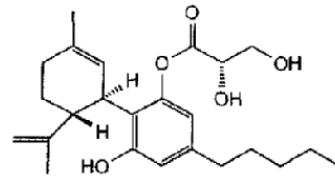
Fórmula: $C_{39}H_{62}O_{12}$
 PM: 722,90
 ALL00132



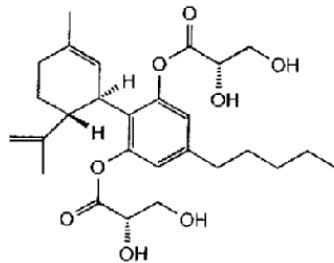
Fórmula: $C_{26}H_{40}N_2O_3$
 PM: 428,61
 ALL00135



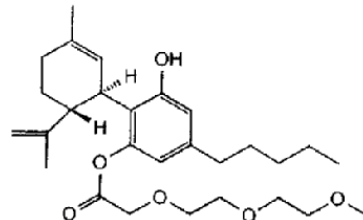
Fórmula: $C_{31}H_{50}N_4O_4$
 PM: 542,75
 ALL00136



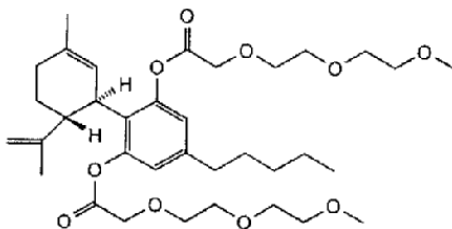
Fórmula: $C_{24}H_{34}O_5$
 PM: 402,52
 ALL00137



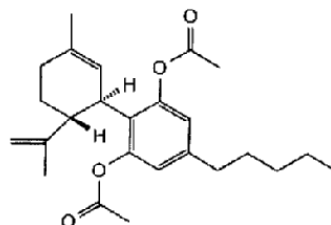
Fórmula: $C_{27}H_{38}O_8$
 PM: 490,59
 ALL00139



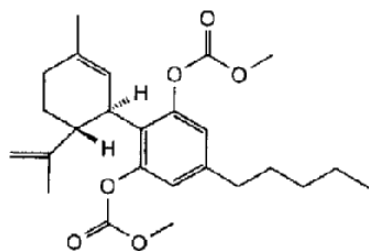
Fórmula: $C_{28}H_{42}O_6$
 PM: 474,63
 ALL00140



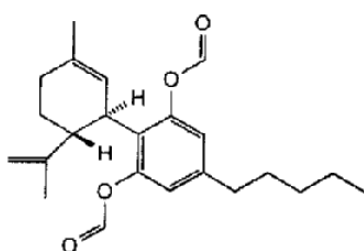
Fórmula: $C_{35}H_{54}O_{10}$
 PM: 634,80
 ALL00141



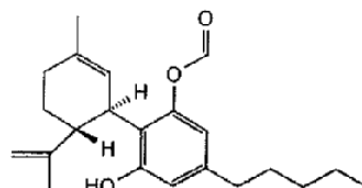
Fórmula: $C_{25}H_{34}O_4$
 PM: 398,54
 ALL00142



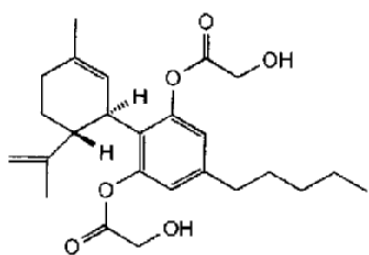
Fórmula: $C_{25}H_{34}O_6$
PM: 430,53
ALL00143



Fórmula: $C_{23}H_{30}O_4$
PM: 370,48
ALL00145

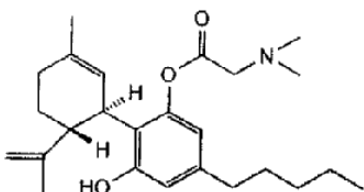


Fórmula: $C_{22}H_{30}O_3$
PM: 342,47
ALL00146



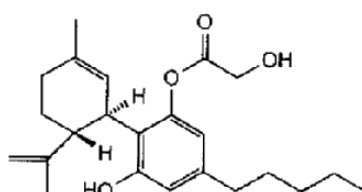
Fórmula: $C_{25}H_{34}O_6$
PM: 430,53

ALL00147



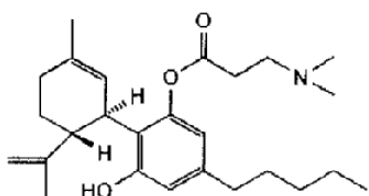
Fórmula: $C_{25}H_{37}NO_3$
PM: 399,57

ALL00148

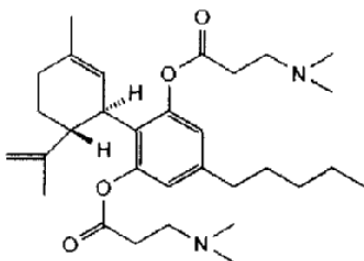


Fórmula: $C_{23}H_{32}O_4$
PM: 372,50

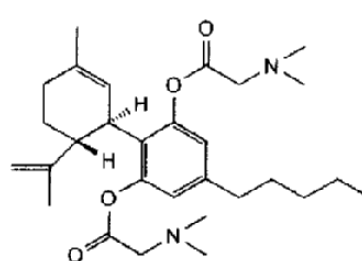
ALL00149



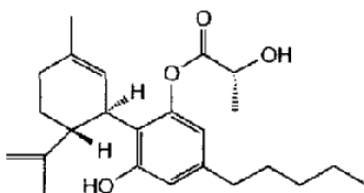
Fórmula: $C_{26}H_{39}NO_3$
PM: 413,59
ALL00150



Fórmula: $C_{31}H_{48}N_2O_6$
PM: 512,72
ALL00101



Fórmula: $C_{26}H_{44}N_2O_4$
PM: 484,67
ALL00105



Fórmula: $C_{24}H_{34}O_4$
PM: 386,52
ALL00151

2.0 Detalles de la piel

5 La muestras de piel usadas en los siguientes experimentos se obtuvieron de cirugía de reducción abdominal y se cortaron con dermatomo a un espesor de aproximadamente 200 µm. Las muestras de piel usadas en el presente documento se congelaron a -20 °C durante menos de seis meses.

3.0 Sustancias químicas

10 Las sustancias químicas usadas en el experimento incluyeron: ácido trifluoroacético, trietilamina (TEA), ácido 4-(2-hidroxiethyl)-piperazinotanosulfónico (HEPES), sulfato de gentamicina, miristato de isopropilo (IPM), hidróxido sódico, octanotiol, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), cloroforniato de metilo y bicarbonato sódico (NaHCO₃) se compraron de Fisher Scientific (Fairlawn, NJ). Metanol (calidad para HPLC), acetonitrilo (calidad para HPLC), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), N,N-dimetilglicina, polietilenglicol 400 (PEG 400), ácido fórmico, cloruro de acetilo, clorhidrato de ácido 3-dimetilaminopropiónico, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y sulfato de sodio (NaSO₄) anhidro se compraron de VWR (West Chester, PA). Propilenglicol (PG), olivetol, etanol absoluto, trifluorhidrato de trietilamina, ácido 2-[2-92-metoxietoxi]etoxi]acético, (*R*)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de metilo, tetrahidrofurano (THF), trifosgeno, ácido L-(t-butildimetilsililoxi)láctico y polvo modificado con sales equilibradas con Hanks se compraron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Se compró clorhidrato de mono-Fmoc-1,4-butanodiamina de Novabiochem (San Diego, CA). Se obtuvieron acetato de etilo, hexano y diclorometano (DCM) de las tiendas de productos químicos de la Universidad de Kentucky (Lexington, KY). (+)-(1*S*,4*R*)-p-menta-2,8-dien-1-ol y olivetol se compraron de Norac, Inc. (Azusa, CA). Carbopol[®] 980 se obtuvo de Noveon, Inc. (Cleveland, OH). Se compró cannabidiol de Cayman Chemical Company (Ann Arbor, MI). Se obtuvo agua nanopura de un sistema de filtración de agua Barnstead NANOpure[®] Diamond[™] Ultrapure (Dubuque, IA). Se compraron argón y nitrógeno pre-purificado de Scott Gross Company (Lexington, KY). El compuesto ácido 3,6,9,12-tetraoxatridecanoico se sintetizó según los procedimientos encontrados en Macromolecules, 39 (12), 3978-3979, 2006.

4.0 Síntesis de profármacos de cannabidiol

30 4.1 Síntesis de ALL00101 (bis(3-(dimetilamino)propionato de CBD)) y ALL00150 (3-(dimetilamino)propionato de CBD)

35 Se combinaron cannabidiol (100 mg, 0,00032 moles), clorhidrato de ácido 3-dimetilaminopropiónico (123 mg, 0,00080 moles) y DMAP (117 mg, 0,00096 moles) en 1 ml de diclorometano seco. La solución se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió DCC (198 mg, 0,00096 moles) a la mezcla. La mezcla se dejó con agitación durante 5 h a temperatura ambiente. Se añadió hexano y el precipitado se eliminó por filtración. La solución se redujo a un pequeño volumen bajo nitrógeno. Se separaron ALL00101 y ALL00150 y se aislaron usando una columna C₈ semi-preparativa con ACN:agua (70:30). Se eliminó el ACN de la fracción de eluyente para cada fracción mediante evaporación rotatoria. La fase acuosa restante se repartió con DCM y el DCM se secó sobre sulfato de sodio. El DCM se eliminó bajo una corriente de nitrógeno y vacío. Los productos purificados aparecieron como aceite viscoso transparente con color ámbar claro.

40 Se analizó ALL00101 por EM/CL (Waters; Milford, MA) en modo positivo de electropulverización. Se observaron masas a 513,42 (M+1, 70 %), 257,34 (100 %) y 123,06 (15 %).

45 Para ALL00150, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) fue del siguiente modo: δ = 6,55 (1H, s a, ArH); 6,40 (1H, d, J=1,8, ArH); 5,98 (1H, s a, OH); 5,53 (1H, s a, H-2); 4,59-4,62 (1H, m); 4,45 (1H, s a); 3,45-3,59 (1H, m, H-3); 2,60-2,83 (4H, m); 2,41-2,55 (3H, m); 2,30 (6H, s, NMe₂); 2,16-2,27 (1H, m); 2,03-2,12 (1H, m); 1,70-1,84 (2H, m); 1,77 (3H, s a, 7-Me); 1,52-1,62 (2H, m); 1,61 (3H, s, 10-Me); 1,24-1,38 (4H, m); 0,88 (3H, t, J=7,0, CH₂CH₃)

50 4.2 Síntesis de ALL00105 (bis(N,N-dimetilglicinato) de CBD) y ALL00148 (N,N-dimetilglicinato de CBD)

55 Se combinaron cannabidiol (200 mg, 0,00064 moles), N,N-dimetilglicina (196,8 mg, 0,00191 moles) y DMAP (38,9 mg, 0,00032 moles) en 1 ml de diclorometano seco. La solución se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió DCC (459,3 mg, 0,00223 moles) a la mezcla. La mezcla se dejó con agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió hexano y el precipitado se eliminó por filtración. La solución se redujo a un pequeño volumen bajo nitrógeno. Se separaron ALL00105 y ALL00148 y se aislaron usando una columna C₈ semi-preparativa con ACN:agua (75:25). El ACN se eliminó de la fracción de eluyente para cada fracción mediante evaporación rotatoria. La fase acuosa restante se repartió con DCM y el DCM se secó sobre sulfato de sodio. El DCM se eliminó bajo una corriente de nitrógeno y vacío. Los productos purificados aparecieron como aceite viscoso transparente con color ámbar claro.

60 Se analizó ALL00105 por EM/CL en modo positivo de electropulverización. Las masas se observaron a 485,31 (M+1).

65 Se analizó ALL00148 por EM/CL en modo positivo de electropulverización. Las masas se observaron a 417,15 (M+18, 30 %), 315,23 (CBD+1, 100 %).

4.3 Síntesis de ALL00131 (3,6,9,12-tetraoxatridecanoato de CBD) y ALL00132 (di(3,6,9,12-tetraoxatridecanoato de CBD))

5 Cannabidiol (100 mg, 0,00033 moles), ácido 3,6,9,12-tetraoxatridecanoico (98,9 mg, 0,00045 moles) preparado según Macromolecules, 39 (12), 3978-3979, 2006, y DMAP (11,7 mg, 0,00010 moles) se combinaron en 1 ml de diclorometano seco. La solución se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió DCC (111,4 mg, 0,00046 moles) a la mezcla. La mezcla se dejó con agitación durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió hexano y el precipitado se eliminó por filtración. La solución se redujo a un pequeño volumen bajo nitrógeno. Se separaron ALL00131 y ALL00132 y se aislaron usando una columna de sílice semi-preparativa con gradiente de hexano:acetato de etilo. El disolvente de cada fracción recogida se eliminó a vacío. Los productos purificados aparecieron como aceite viscoso transparente con color ámbar claro.

15 Para ALL00131, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) fue del siguiente modo: δ = 6,56 (1H, s a, ArH); 6,43 (1H, d, J=1,8, ArH); 6,01 (1H, s a, OH); 5,53 (1H, s a, H-2); 4,58-4,62 (1H, m); 4,43 (1H, s a); 4,35 (2H, s a, OCH₂CO₂); 3,76-3,86 (2H, m, PEG); 3,63-3,76 (8H, m, PEG); 3,54-3,57 (2H, m, PEG); 3,47 (1H, s a, H-3); 3,38 (s, 3H, CH₂OCH₃); 2,47-2,53 (2H, m, CH₂ bencílico); 2,40-2,47 (1H, m); 2,14-2,25 (1H, m); 2,02-2,14 (1H, m); 1,65-1,86 (2H, m); 1,77 (3H, s a, 7-Me); 1,52-1,64 (2H, m); 1,58 (3H, s, 10-Me); 1,23-1,37 (4H, m); 0,88 (3H, t, J=7,0, CH₂CH₃).

20 Para ALL00132, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) fue del siguiente modo: δ = 6,75 (2H, s, ArH); 5,18 (1H, s a, H-2); 4,52-4,55 (1H, m); 4,42-4,45 (1H, m); 4,37,4,34 y 4,22 (4H, singletes a, OCH₂CO₂); 3,76-3,86 (4H, m, PEG); 3,63-3,76 (16H, m, PEG); 3,53-3,57 (4H, m, PEG); 3,43-3,51 (1H, m, H-3); 3,38 (s, 6H, CH₂OCH₃); 2,51-2,62 (3H, m); 2,07-2,20 (1H, m); 1,97-2,06 (1H, m); 1,67-1,82 (2H, m); 1,66 (3H, s a, 7-Me); 1,52-1,63 (2H, m); 1,54 (3H, s, 10-Me); 1,23-1,38 (4H, m); 0,88 (3H, t, J=7,0, CH₂CH₃).

25 4.4 Síntesis de ALL00135 (4-aminobutilcarbamato de CBD) y ALL00136 (bis(4-aminobutilcarbamato) de CBD)

30 A una solución con agitación de clorhidrato de mono-Fmoc-1,4-butanodiamina (461 mg, 1,33 mmoles) en solución acuosa saturada con NaHCO₃ (33,3 ml) y diclorometano (22,2 ml) se añadió trifosgeno (592 mg, 2,0 mmoles) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, el producto se extrajo con diclorometano (40 ml) y la fase de diclorometano se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y el producto se precipitó con adición de hexano. Se recogió isocianato de Fmoc-4-aminobutilo por filtración como un sólido blanco (305 mg, 68 %).

35 Se combinaron cannabidiol (44 mg, 0,00014 moles), isocianato de Fmoc-4-aminobutilo (68,0 mg, 0,00020 moles) y TEA (20 mg, 0,00038 moles) en 2 ml de diclorometano seco bajo argón. La solución se dejó con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se filtró. Los compuestos protegidos se separaron y se aislaron usando una columna de sílice semi-preparativa con gradiente de hexano:acetato de etilo. El disolvente de cada fracción recogida se tomó a sequedad bajo una corriente de nitrógeno y se reconstituyó en THF.

40 Se prepararon soluciones de DBU (diluido 100 veces en THF) y octanotiol (diluido 10 veces en THF). Se añadieron solución de DBU (0,2 ml) y solución de octanotiol (0,1 ml) a cada solución que contenía un compuesto protegido y se agitó durante 0,5-1 h. Se aislaron ALL00135 y ALL00136 usando cromatografía en columna de sílice y se eluyeron con DCM:metanol (80:20). Los productos purificados aparecieron como aceite viscoso transparente con color ámbar claro.

45 Se analizó ALL00135 por EM/CL en modo positivo de electropulverización. Las masas se observaron a 429,26 (M+1, 100 %), 315,16 (CBD+1, 65 %) y 153,13 (22 %).

50 Se analizó ALL00136 por EM/CL en modo positivo de electropulverización. Las masas se observaron a 543,32 (M+1, 30 %), 315,16 (CBD+1, 70 %), 292,76 (100 %) y 272,24 (45 %).

4.5 Síntesis de ALL00137 ((S)-2,3-dihidroxiopropanoato de CBD) y ALL00139 (bis((S)-2,3-dihidroxiopropanoato de CBD))

55 Se combinaron cannabidiol (100 mg, 0,00032 moles), (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxalano-4-carboxilato (151,4 mg, 0,00035 moles) y DMAP (11,7 mg, 0,00010 moles) en 1 ml de diclorometano seco. La solución se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió DCC (92,3 mg, 0,00045 moles) a la mezcla. La mezcla se dejó con agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió hexano y el precipitado se eliminó por filtración. La solución se redujo a un pequeño volumen bajo nitrógeno. Se separaron acetónidos de ALL00137 y ALL00139 y se aislaron usando una columna de sílice semi-preparativa con gradiente de hexano:acetato de etilo. El disolvente de cada fracción recogida se eliminó a vacío. Los productos purificados aparecieron como aceite viscoso transparente con color ámbar claro. Los acetónidos de ALL00137 y ALL00139 se desprotegeron usando 1-octanotiol/triflato de cinc y se purificaron usando cromatografía en columna de sílice (HPLC) con hexano:acetato de etilo (7:3).

65 Se analizó ALL00137 por EM/CL en modo positivo de electropulverización. Las masas se observaron a 420,25 (M+18, 100 %), 403,18 (M+1, 65 %), 315,23 (CBD+1, 15 %).

Se analizó ALL00139 por EM/CL en modo positivo de electropulverización. Las masas se observaron a 508,23 (M+18, 100 %), 491,15 (M+1, 18 %), 315,16 (CBD+1, 5 %).

4.6 Síntesis de ALL00140 (2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]acetato de CBD) y ALL00141 (bis(2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]acetato de CBD))

Se combinaron cannabidiol (105 mg, 0,00033 moles), ácido 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]acético (83,3 mg, 0,00047 moles) y DMAP (12,3 mg, 0,00011 moles) en 1 ml de diclorometano seco. La solución se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió DCC (117 mg, 0,00056 moles) a la mezcla. La mezcla se dejó con agitación durante 5 h a temperatura ambiente. Se añadió hexano y el precipitado se eliminó por filtración. La solución se redujo a un pequeño volumen bajo nitrógeno. Se separaron ALL00140 y ALL00141 y se aislaron usando una columna de sílice semi-preparativa con gradiente de hexano:acetato de etilo. El disolvente de cada fracción recogida se eliminó a vacío. Los productos purificados aparecieron como aceite viscoso transparente con color ámbar claro.

Se analizó ALL00140 por EM/CL en modo positivo de electropulverización. Las masas se observaron a 492,37 (M+18, 100 %) y 475,37 (M+1, 35 %).

Se analizó ALL00141 por EM/CL en modo positivo de electropulverización. Las masas se observaron a 652,51 (M+18, 100 %) y 635,52 (M+1, 10 %).

4.7 Síntesis de ALL00142 (diacetato de CBD)

Se combinaron cannabidiol (42 mg, 0,00013 moles), cloruro de acetilo (26,3 mg, 0,00033 moles) y TEA (35 mg, 0,00039 moles) en 0,5 ml de diclorometano seco. La solución se dejó con agitación durante la noche. Se añadió hexano y se filtró la mezcla de reacción. Se aisló ALL00142 usando cromatografía en columna de sílice y hexano:acetato de etilo (9:1). El producto purificado apareció como aceite viscoso transparente con color ámbar claro.

Se analizó ALL00142 por EM/CL en modo positivo de electropulverización. Las masas se observaron a 416,22 (M+18, 100 %), 399,14 (M+1, 10 %).

4.8 Síntesis de ALL00143 (bis(metilcarbonato) de CBD)

Se combinaron cannabidiol (44 mg, 0,00013 moles), cloroformiato de metilo (31,7 mg, 0,00034 moles) y TEA (18,4 mg, 0,00035 moles) en 2 ml de diclorometano seco. La solución se dejó con agitación durante la noche. Se añadió hexano y se filtró la mezcla de reacción. Se aisló ALL00143 usando cromatografía en columna de sílice y hexano:acetato de etilo (9:1). El producto purificado apareció como aceite viscoso transparente con color ámbar claro.

Para ALL00143, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) fue del siguiente modo: δ = 6,82 (2H, s, ArH); 5,17-5,21 (1H, m, H-2); 4,51-4,55 (1H, m); 4,42-4,46 (1H, m); 3,86 (6H, s, OCO₂CH₃); 3,60-3,68 (1H, m, H-3); 2,65-2,73 (1H, m); 2,53-2,59 (2H, m, CH₂ bencílico); 2,16-2,28 (1H, m); 1,93-2,01 (1H, m); 1,66-1,81 (2H, m); 1,65 (3H, s a, 7-Me); 1,54-1,63 (2H, m); 1,58-1,60 (3H, m, 10-Me); 1,24-1,37 (4H, m); 0,88 (3H, t, J=7,0, CH₂CH₃).

4.9 Síntesis de ALL00145 (diformiato de CBD) y ALL00146 (formiato de CBD)

Se combinaron cannabidiol (150 mg, 0,00043 moles), ácido fórmico (59,25 mg, 0,00129 moles) y DMAP (36,6 mg, 0,00030 moles) en 1 ml de diclorometano seco. La solución se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió DCC (150 mg, 0,00142 moles) a la mezcla. La mezcla se dejó con agitación durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió hexano y el precipitado se eliminó por filtración. La solución se redujo a un pequeño volumen bajo nitrógeno. Se separaron ALL00145 y ALL00146 y se aislaron usando una columna de sílice semi-preparativa con hexano:acetato de etilo (97:3). El disolvente de cada fracción recogida se eliminó a vacío. Los productos purificados aparecieron como aceite viscoso transparente con color ámbar claro.

Para ALL00145, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) fue del siguiente modo: δ = 8,16 (2H, s a, CHO); 6,78 (2H, s, ArH); 5,09-5,13 (1H, m, H-2); 4,52-4,56 (1H, m); 4,41-4,45 (1H, m); 3,60-3,69 (1H, m, H-3); 2,64-2,72 (1H, m); 2,54-2,62 (2H, m, CH₂ bencílico); 2,08-2,20 (1H, m); 1,96-2,05 (1H, m); 1,75-1,82 (1H, m); 1,66-1,75 (1H, m); 1,654 (3H, s a, 7-Me); 1,65-1,54 (2H, m); 1,58-1,60 (3H, m, 10-Me); 1,24-1,39 (4H, m); 0,89 (3H, t, J=7,0, CH₂CH₃).

Para ALL00146, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) fue del siguiente modo: δ = 8,18 (1H, s, CHO); 6,78 (1H, s a, ArH); 6,37 (1H, d, J=1,5, ArH); 6,10 (1H, s a, OH); 5,53 (1H, s a, H-2); 4,55-4,58 (1H, m); 4,36 (1H, s a); 3,62-3,72 (1H, m, H-3); 2,48-2,54 (2H, m, CH₂ bencílico); 2,41-2,46 (1H, m); 2,17-2,30 (1H, m); 2,05-2,15 (1H, m); 1,68-1,86 (2H, m); 1,79 (3H, s a, 7-Me); 1,53-1,63 (2H, m); 1,60 (3H, s a, 10-Me); 1,24-1,38 (4H, m); 0,88 (3H, t, J=7,0, CH₂CH₃).

4.10 Síntesis de ALL00147 (diglicolato de CBD)

5 A una solución con agitación de cannabidiol (31,4 mg, 0,1 mmoles) y ácido (t-butildimetilsililoxi)acético (57,5 mg, 0,26 mmoles) en diclorometano (0,4 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (10,3 mg, 0,05 mmoles) seguido de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (61,9 mg, 0,3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con hexano (0,4 ml), se filtró, se concentró bajo una presión reducida y se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (gradiente 40:1, 20:1, 10:1) proporcionando bis((t-butildimetilsililoxi)acetato) de CBD (44,4 mg, 67,4 %) como un aceite.

10 Se disolvió bis((t-butildimetilsililoxi)acetato) de cannabidiol en diclorometano (0,2 ml), se enfrió a -15 °C y se trató con 0,2 ml de solución 2 M fría de trifluorhidrato de trietilamina. La mezcla de reacción se dejó a 5 °C durante 65 h. La mezcla se vertió en un exceso de bicarbonato sódico saturado acuoso/acetato de etilo enfriado a 0 °C con agitación vigorosa. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (gradiente 3:1, 2:1, 1:1) proporcionando 18,9 mg (65 %) de diglicolato de cannabidiol (ALL00147) como un aceite.

20 Para ALL00147, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) fue del siguiente modo: δ = 6,79 (2H, s, ArH); 5,17 (1H, s a, H-2); 4,52-4,57 (1H, m); 4,41-4,47 (1H, m); 4,39, 4,36 y 4,22 (4H, singletes a, OCH₂CO₂); 3,42-3,50 (1H, m, H-3); 2,48-2,62 (3H, m); 2,36 (2H, t, J=5,6, OH); 2,08-2,20 (1H, m); 1,99-2,08 (1H, m); 1,68-1,83 (2H, m); 1,66 (3H, s a, 7-Me); 1,57-1,65 (2H, m); 1,52-1,54 (3H, s, 10-Me); 1,26-1,38 (4H, m); 0,89 (3H, t, J=7,0, CH₂CH₃).

4.11 Síntesis de ALL00149 (glicolato de CBD)

25 A una solución con agitación de cannabidiol (125,8 mg, 0,4 mmoles) y ácido (t-butildimetilsililoxi)acético (112,9 mg, 0,51 mmoles) en diclorometano seco (1 ml) se añadió de 4-dimetilaminopiridina (6,2 mg, 0,03 mmoles), seguido de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (123,8 mg, 0,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron cantidades adicionales del ácido (26,6 mg) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (31 mg) y la agitación continuó durante 1 h. La mezcla se diluyó con hexano (2 ml), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna C8) con acetonitrilo-agua proporcionando (t-butildimetilsililoxi)acetato de cannabidiol como un aceite.

35 Se disolvió (t-butildimetilsililoxi)acetato de cannabidiol (80 mg) en diclorometano seco (0,25 ml), se enfrió a -15 °C y se trató con 0,25 ml de solución 2 M fría de trifluorhidrato de trietilamina en diclorometano. La mezcla de reacción se dejó a 5 °C durante 65 h. La mezcla se vertió a un exceso de bicarbonato sódico saturado acuoso/acetato de etilo enfriado a 0 °C con agitación vigorosa. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (gradiente 10:1, 4:1, 3:1) proporcionando 58 mg (95 %) de glicolato de cannabidiol (ALL00149) como un aceite.

40 Para ALL00149, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) fue del siguiente modo: δ = 6,59 (1H, s a, ArH); 6,43 (1H, d, J=1,8, ArH); 6,03 (1H, s a, OH); 5,53 (1H, s a, H-2); 4,59-4,62 (1H, m); 4,44 (1H, s a); 4,30-4,40 (2H, m, OCH₂CO₂); 3,46 (1H, s a, H-3); 2,48-2,54 (2H, m, CH₂ bencílico); 2,40-2,47 (1H, m); 2,39 (2H, t, J=5,6, OH); 2,15-2,29 (1H, m); 2,04-2,14 (1H, m); 1,67-1,86 (2H, m); 1,78 (3H, s a, 7-Me); 1,53-1,63 (2H, m); 1,57 (3H, s a, 10-Me); 1,23-1,37 (4H, m); 0,88 (3H, t, J=7,0, CH₂CH₃).

4.12 Síntesis de ALL00151 (L-lactato de CBD)

50 A una solución con agitación de cannabidiol (220,1 mg, 0,7 mmoles) y ácido L-(t-butildimetilsilil)lactico (299,4 mg, 1,26 mmoles) en diclorometano seco (2 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (14,4 mg, 0,07 mmoles) seguido de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (310,5 mg, 1,505 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron cantidades adicionales del ácido (45 mg) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (60 mg) y la agitación continuó durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con hexano (3 ml), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna C8) con acetonitrilo-agua proporcionando L-(t-butildimetilsilil)lactato de cannabidiol como un aceite y bis(L-(t-butildimetilsilil)lactato de cannabidiol (un producto intermedio para di(L-lactato) de cannabidiol).

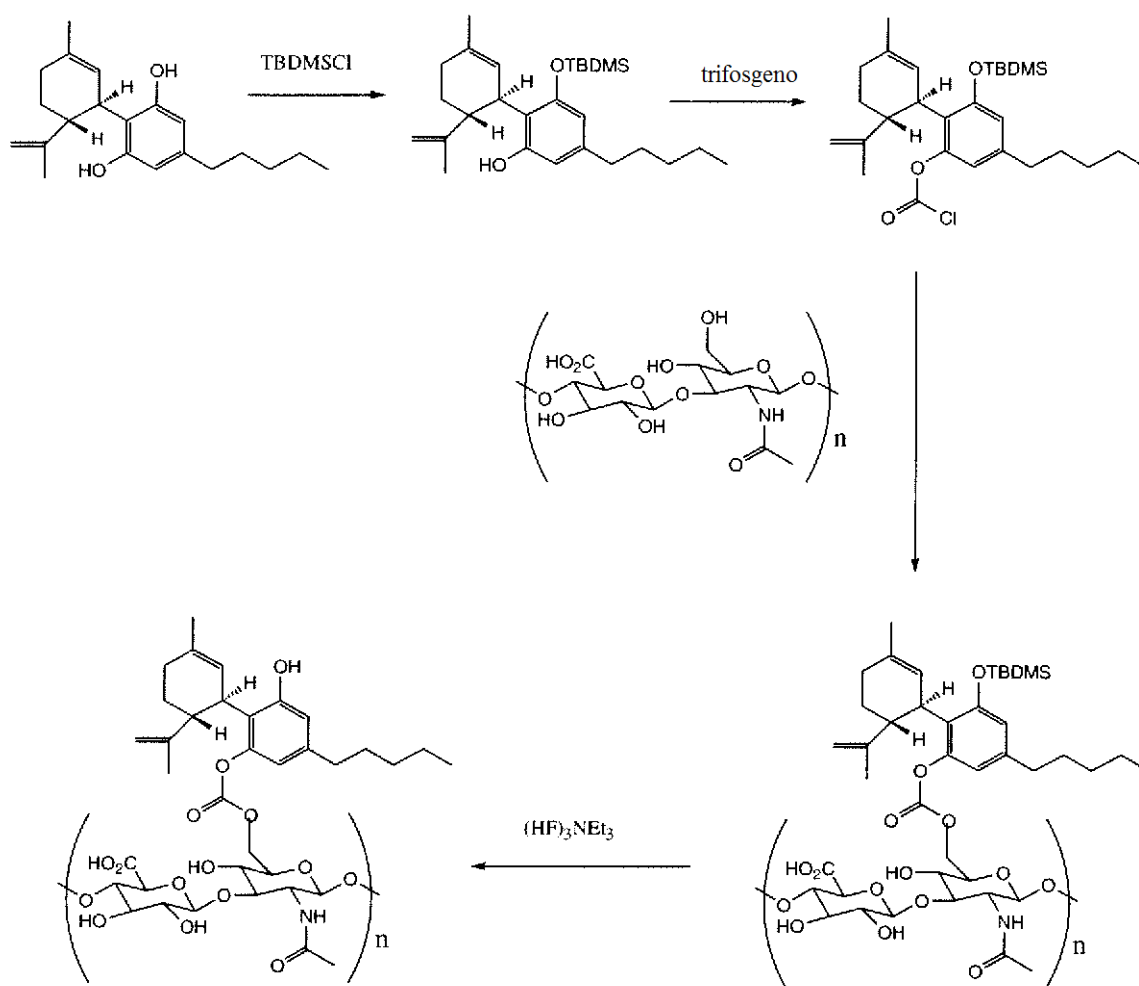
60 Se disolvió L-(t-butildimetilsilil)lactato de cannabidiol (15,1 mg) en diclorometano seco (0,1 ml), se enfrió a -15 °C y se trató con 0,1 ml de solución 2 M fría de trifluorhidrato de trietilamina en diclorometano. La mezcla de reacción se dejó a 5 °C durante 65 h. La mezcla se vertió a un exceso de bicarbonato sódico saturado acuoso/acetato de etilo enfriado a 0 °C con agitación vigorosa. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (gradiente 10:1, 6:1, 4:1) proporcionando 9,8 mg (82 %) de L-lactato de CBD (ALL00151) como un aceite.

65

Para ALL00151, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) fue del siguiente modo: δ = 6,59 (1H, s a, ArH); 6,37 (1H, d, J=1,8, ArH); 6,02 (1H, s a, OH); 5,52 (1H, s a, H-2); 4,60-4,63 (1H, m); 4,44-4,52 (1H, m, OCHCO₂); 4,44 (1H, s a); 3,41 (1H, s a, H-3); 2,77 (1H, d, J=5,4, OH); 2,47-2,53 (2H, m, CH₂ bencílico); 2,40-2,48 (1H, m); 2,15-2,29 (1H, m); 2,03-2,14 (1H, m); 1,67-1,86 (2H, m); 1,78 (3H, s a, 7-Me); 1,53-1,64(5H, m, H alifático y OCH(CH₃)CO₂); 1,59 (3H, s a, 10-Me); 1,23-1,38 (4H, m); 0,88 (3H, t, J=7,0, CH₂CH₃).

4.13 Ácido CBD-hialurónico propuesto

Uno o ambos de los grupos hidroxilo sobre la molécula de cannabidiol puede funcionalizarse con diversos sustituyentes (por ejemplo, ácido hialurónico, ácido láctico y ácido glicólico) y opcionalmente combinarse con vehículos dermatológicamente aceptables para formar una composición cosmética para aplicación a la piel del mamífero, tal como un ser humano. El siguiente esquema representa un posible método para la unión de cannabidiol a ácido hialurónico usando enlace carbonato y el éter de TBDMS como grupo protector. Puede anticiparse que la mayoría del grupo hidroxilo primario del polímero participaría en la formación del enlace al fármaco. Podrían usarse conjuntos adicionales y/o diferentes de grupos protectores/métodos de desprotección.



Por tanto, podrían unirse ácido glicólico y ácido láctico a cualquiera de los grupos hidroxilo del cannabidiol mediante un enlace éster o con el enlace carbonato usando el grupo 2-hidroxi de los ácidos. El cannabidiol también podría unirse de un modo similar a un compuesto polimérico, tal como ácido hialurónico. Usando un espaciador adicional (por ejemplo, 2-aminoetanol o glicina), la unión en todos los casos también podría lograrse mediante un enlace carbamato.

Un experto en la materia también reconocería que, por ejemplo, el cannabidiol puede unirse a grupos carboxílicos de + ácido mediante el enlace éster o mediante un enlace carbamato mediante el uso de un espaciador adicional (por ejemplo, 2-aminoetanol). En otra realización, también puede usarse un espaciador adicional cuando se une cannabidiol a los grupos hidroxilo del ácido hialurónico.

30

5.0 Estudios de estabilidad en plasma

Se preparó una solución madre aproximada de 1 mg/ml de cada profármaco en 100 µl de etanol y 900 µl de acetonitrilo. Se enriquecieron diez (10) µl de la solución madre en 1 ml de plasma y se agitaron con formación de vórtice. Las muestras se mantuvieron selladas en un vial ámbar y se obtuvieron muestras para analizar la bioconversión al fármaco parental.

6.0 Estudios de permeación en piel *in vitro*

6.1 Preparación del fluido receptor 1

Se preparó un (1) l de fluido receptor midiendo 1 l de agua nanopura en una probeta graduada. Se añadió el 90 % del agua a un matraz Erlenmeyer. Se añadieron sales de Hanks (1 botella) al agua junto con 5,96 g de HEPES y 0,35 g de bicarbonato sódico. El pH de la solución se ajustó con solución 1 N de hidróxido sódico a pH 7,4. Se añadió el agua restante y el fluido receptor se filtró a través de un filtro de 0,2 µ (Millipore, Billerica, MA). Se añadieron (50) mg de gentamicina al fluido receptor filtrado y se sacaron 400 ml del fluido receptor y se sustituyeron con 400 ml de PEG 400.

6.2 Preparación del fluido receptor 2

Se preparó el fluido receptor midiendo 600 ml de H₂O nanopura en una probeta graduada. El H₂O se filtró a través de un filtro de 0,2 µ (Millipore, Billerica, MA). Se añadieron cincuenta (50) mg de gentamicina al H₂O filtrada y se añadieron 400 ml de PEG 400.

6.3.1 Preparación de la formulación de fármaco (Ejemplo 2)

Los profármacos se prepararon en una solución de 45:4:1 de PG:H₂O:IPM. Para esta solución, se pesó la cantidad apropiada de fármaco en un tubo de cultivo silanizado de vidrio y se añadió IPM, 50 µl de PG para recubrir el fármaco, luego se añadieron 247 µl de PG adicionales y la solución donante se agitó de nuevo con formación de vórtice. Finalmente se añadieron 26 µl de agua. La formulación de gel resultó de la mezcla de etanol absoluto, agua nanopura, IPM, Carbopol® 980, solución 0,1 N de hidróxido sódico y el fármaco respectivo.

6.3.2 Preparación de la formulación de fármaco (Ejemplo 2A)

La formulación de gel comprendió etanol absoluto, agua nanopura, IPM, Carbopol® 980, solución 0,1 de hidróxido sódico y fármaco respectivo. El gel anhidro comprendió etanol absoluto, PEG monoetil éter 550, hidroxipropilcelulosa Klucel® y fármaco respectivo.

6.4 Experimentos de permeación

Se usó piel cortada con dermatomo de abdominoplastia, guardada a -20 °C, para los experimentos. Se usó un sistema de celda de perfusión de flujo a través PermeGear (en línea, Riegelsville, PA) para los estudios de permeación en piel.

Las celdas de difusión se mantuvieron a 32 °C con un baño de agua circulante. Se dispuso piel epidérmica humana en la celda de difusión con estrato córneo (capa de piel superior) orientada hacia el compartimento donante. El área de permeación de la piel fue 0,95 cm². Se recogieron datos de un donante de piel humana con tres celdas de difusión por tratamiento.

La solución receptora fue sales equilibradas con Hanks tamponada con HEPES con gentamicina que contenían 40 % de PEG 400 a un pH de 7,4 o 40 % de PEG 400 acuoso y la velocidad de flujo se ajustó a 0,8 ml/h. Cada celda se cargó con 0,10 ml de la formulación de fármaco respectiva (solución donante) o 50 µl de formulación de gel que se frotó en la piel durante 15 s con una varilla recubierta con teflón. La formulación se aplicó para garantizar la cobertura completa. La formulación se aplicó para garantizar la cobertura completa. Las celdas de difusión se cubrieron con un tapón o tapa durante la duración del estudio.

Se recogieron muestras en viales de centelleo en incrementos de 3 h para tanto 24, 30 como 42 h. Todas las muestras se almacenaron a 4 °C hasta que se extrajeron. Se puso una alícuota (0,5 ml) de la muestra de difusión en un vial de HPLC silanizado y se añadieron 0,5 ml de acetonitrilo a la muestra, se tapó y se agitó con formación de vórtice.

Al final del experimento, se extrajo el tejido de piel de la celda de difusión, se aclaró con agua nanopura y se transfirió seco a una toalla de papel. La piel se desnudó con cinta dos veces usando cinta para libros (Scotch™, 3M, St. Paul, MN) para eliminar la formulación de fármaco que se adhirió a la superficie de tejido. El área de piel en contacto con el fármaco se cortó, se trituró y se puso en un vial de centelleo previamente pesado. Se añadieron diez (10) ml de acetonitrilo al vial y se extrajo fármaco de la piel agitando a temperatura ambiente durante la noche. Al día

- siguiente se tomó una alícuota de 1 ml, se transfirió a un vial de HPLC silanizado para análisis. Al final de los experimentos se dosificó un gel, el tejido de piel se aclaró 3 veces con agua nanopura durante 10 s cada vez y se limpió con una toallita de alcohol. El trozo entero de piel se transfirió seco y se desnudó dos veces con cinta usando cinta para libros 845 (Scotch™, 3M, St. Paul, MN) para eliminar cualquier formulación de fármaco que se adhiere a la superficie. La piel se aclaró una vez adicional con agua nanopura y se transfirió seca de nuevo. Se retiró el área de piel en contacto con el fármaco, se trituró con un escalpelo y se colocó en un vial de centelleo previamente pesado. Se extrajo fármaco del área de piel en contacto con el fármaco equilibrando con 10 ml de ACN mientras que se agitaba en un baño de agua durante la noche.
- 10 Al final del experimento, se tomó una alícuota de 0,01 ml de la solución donante y se añadió a un vial de centelleo que contenía 10 ml de acetonitrilo. Los viales se agitaron con formación de vórtice y se tomó una alícuota de 1 ml y se transfirió a un vial de HPLC silanizado para el análisis. Al final de los experimentos se dosificó un gel, el compartimento donante se aclaró 5 veces con una cantidad conocida de agua nanopura o ACN y a continuación se diluyeron una alícuota del agua nanopura o ACN con ACN. Los viales se agitaron con formación de vórtice y se tomó una alícuota de 1 ml y se transfirió a un vial de HPLC silanizado para análisis.

7.0.1 Método analítico (Ejemplo 2)

Columna	Columna Spheri de 5 µm (4,6 x 220 mm) con fase inversa C ₈ Brownlee® con una precolumna de 7 µm (3,2 x 150 mm) de fase inversa C ₈ Brownlee®
Fase móvil	55:45 de acetonitrilo:0,05 % de ácido trifluoroacético con 5 % de acetonitrilo, 60:40 de acetonitrilo:0,05 % de ácido trifluoroacético con 5 % de acetonitrilo, 65:35 de acetonitrilo:0,1 % de ácido trifluoroacético con 5 % de acetonitrilo 70:30 de acetonitrilo:0,05 % de ácido trifluoroacético con 5 % de acetonitrilo, y 70:30 de acetonitrilo:0,1 % de ácido trifluoroacético con 5 % de acetonitrilo
Velocidad de flujo	1,5 ml/min
Longitud de onda	210 nm
Volumen de inyección	100 µl (muestras de difusión y patrones respectivos) 20 µl (muestras de piel, muestras de donante y patrones respectivos)
Tiempo de ejecución	14-18 min
Tiempos de retención	cannabidiol = 6,3, 7,0, 7,9, 9,2, 12,2, 16,3 min ALL00101 = 6,2 min ALL00105 = 5,9 min ALL00131 = 11,0 min ALL00132 = 12,9 min ALL00140 = 15,3 min ALL00145 = 13,8 min ALL00146 = 8,3, 10,2 min ALL00147 = 4,2 min ALL00148 = 6,6, 7,9 min ALL00149 = 5,2 min ALL00150 = 7,9 min

20 7.0.2 Método analítico (Ejemplo 2A)

Columna	Columna Spheri de 5 µm (4,6 x 220 mm) con fase inversa C ₈ Brownlee® con una precolumna de 7 µm (3,2 x 150 mm) de fase inversa C ₈ Brownlee®
Fase móvil	65:35 de acetonitrilo:0,1 % de ácido trifluoroacético con 5 % de acetonitrilo y 75:25 de acetonitrilo:0,1 % de ácido trifluoroacético con 5 % de acetonitrilo
Velocidad de flujo	1,5 ml/min
Longitud de onda	210 nm
Volumen de inyección	100 µl (muestras de difusión y patrones respectivos) 20 µl (muestras de piel, muestras de donante y patrones respectivos)
Tiempo de ejecución	8-12 min
Tiempos de retención	cannabidiol = 4,8, 10,1 min ALL00146 = 6,1 min ALL00150 = 7,8 min

7.0.3 Método analítico (Ejemplo 2B)

Columna	Columna Spheri de 5 µm (4,6 x 220 mm) con fase inversa C ₈ Brownlee® con una precolumna de 7 µm (3,2 x 150 mm) de fase inversa C ₈ Brownlee®
Fase móvil	65:35 de acetonitrilo:0,1 % de ácido trifluoroacético con 5 % de acetonitrilo
Velocidad de flujo	1,5 ml/min

Longitud de onda	210 nm
Volumen de inyección	100 µl (muestras de difusión y patrones respectivos) 20 µl (muestras de piel, muestras de donante, y patrones respectivos)
Tiempo de ejecución	12 min
Tiempos de retención	cannabidiol = 10,2 min ALL00147 = 4,3 min ALL00149 = 5,6 min

8.0 Análisis de datos

5 Se representó la cantidad acumulada de fármaco recogido en el compartimento receptor en función del tiempo. El valor de flujo para un experimento dado se obtuvo de la pendiente de una porción en estado estacionario de la gráfica de la cantidad acumulada de fármaco permeado frente al tiempo. El tiempo de desfase se obtuvo de la ordenada en el origen de x de la porción en estado estacionario de la gráfica de cantidad acumulada de fármaco permeado frente al tiempo. En las Tablas 16-19 y 21-23, los resultados combinados del profármaco administrado y cannabidiol del profármaco se enumeran como "cannabidiol total". Estos valores representan los datos como equivalentes de cannabidiol total administrados en forma de cannabidiol y/o profármaco.

SECCIÓN III. RESULTADOS

15 Los profármacos de cannabidiol sintetizados en el Ejemplo 2 fueron todos compuestos aceitosos.

En la formulación de gel, ALL00101 permeó a través de la piel como profármaco mono-sustituido (ALL00150) solo. ALL00101 no aumentó el flujo en comparación con el cannabidiol. ALL00101 se detectó en la piel como pequeñas cantidades traza de profármaco intacto, pero sobre todo como profármaco mono-sustituido, ALL00150, y cannabidiol. Las concentraciones en piel totales fueron mayores en comparación con el cannabidiol. El tiempo de desfase disminuyó en comparación con el cannabidiol.

25 En la solución donante, ALL00105 permeó a través de la piel como profármaco mono-sustituido (ALL00148) y cannabidiol. ALL00105 no aumentó el flujo en comparación con el cannabidiol. ALL00105 se detectó en la piel como profármaco mono-sustituido, ALL00148, y cannabidiol. Las concentraciones en piel totales fueron mayores en comparación con el cannabidiol. El tiempo de desfase no disminuyó en comparación con el cannabidiol.

30 En la solución donante, ALL00131 permeó a través de la piel como profármaco intacto y cannabidiol. ALL00131 no aumentó el flujo en comparación con el cannabidiol. ALL00131 se detectó en la piel solo como profármaco. Las concentraciones en piel totales no fueron mayores en comparación con el cannabidiol. El tiempo de desfase fue similar al cannabidiol.

35 En la solución donante, ALL00132 permeó a través de la piel como profármaco intacto, profármaco mono-sustituido (ALL00131) y cannabidiol. ALL00132 no aumentó el flujo en comparación con el cannabidiol. ALL00132 se detectó en la piel como profármaco y pequeñas cantidades como profármaco mono-sustituido, ALL00131. Las concentraciones en piel totales no fueron mayores en comparación con el cannabidiol. El tiempo de desfase no disminuyó en comparación con el cannabidiol.

40 En la solución donante, ALL00137 no permeó a través de la piel o estuvo por debajo de la detección en las muestras de receptor. ALL00137 se detectó en la piel como profármaco y cantidades traza de cannabidiol. Las concentraciones en piel totales no fueron mayores en comparación con el cannabidiol.

45 En la solución donante, ALL00140 permeó a través de la piel como profármaco intacto y cannabidiol. ALL00140 no aumentó el flujo en comparación con el cannabidiol. ALL00140 se detectó sobre todo como profármaco. En la piel con pequeñas cantidades de cannabidiol. Las concentraciones en piel totales no fueron mayores en comparación con el cannabidiol. El tiempo de desfase disminuyó ligeramente en comparación con el cannabidiol.

50 En la solución donante, ALL00142 no permeó a través de la piel o estuvo por debajo de la detección en las muestras de receptor. ALL00142 se detectó en la piel solo como profármaco intacto. Las concentraciones en piel totales no fueron mayores en comparación con el cannabidiol.

En la solución donante, ALL00143 no permeó a través de la piel o estuvo por debajo de la detección en las muestras de receptor. ALL00143 se detectó en la piel como profármaco y cantidades traza de cannabidiol. Las concentraciones en piel totales no fueron mayores en comparación con el cannabidiol.

55 En la solución donante, ALL00145 permeó a través de la piel como aproximadamente el 50 % profármaco mono-sustituido (ALL00146) y aproximadamente el 50 % de cannabidiol. ALL00145 no aumentó el flujo en comparación con el cannabidiol. ALL00145 se detectó en la piel como profármaco, profármaco mono-sustituido, ALL00146, y cannabidiol. Las concentraciones en piel totales fueron mayores en comparación con el cannabidiol. El tiempo de

desfase no disminuyó en comparación con el cannabidiol.

En la formulación de gel, ALL00146 permeó a través de la piel a través de la piel como profármaco intacto y cannabidiol. ALL00146 aumentó ligeramente el flujo en comparación con el cannabidiol. ALL00146 se detectó en la piel como profármaco intacto y cannabidiol. Las concentraciones en piel totales no fueron mayores en comparación con el cannabidiol. El tiempo de desfase fue similar al cannabidiol.

En la solución donante, ALL00147 permeó a través de la piel como profármaco intacto, profármaco mono-sustituido (ALL00149) y cannabidiol. ALL00147 no aumentó el flujo en comparación con el cannabidiol. ALL00147 se detectó en la piel como profármaco, profármaco mono-sustituido, ALL00149, y cannabidiol. Las concentraciones en piel totales no fueron mayores en comparación con el cannabidiol. El tiempo de desfase no disminuyó en comparación con el cannabidiol.

En la formulación de gel, ALL00148 permeó a través de la piel a través de la piel como profármaco intacto solo. ALL00148 no aumentó el flujo en comparación con el cannabidiol. ALL00148 se detectó en la piel como principalmente profármaco intacto y pequeñas cantidades de cannabidiol. Las concentraciones en piel totales fueron mayores en comparación con el cannabidiol. El tiempo de desfase fue similar al cannabidiol.

La disminución del tiempo de desfase puede beneficiar a los pacientes administrando el fármaco más rápidamente, que es beneficioso para el tratamiento de dolor y náuseas. Largos tiempos de desfase son más útiles para terapias tópicas y foliculares en las que se atenúa la absorción del fármaco. Los profármacos de cannabidiol pueden aumentar la permeación más si los sistemas de disolventes de solución de fármaco se optimizaron o si se formularon con potenciadores. Muchos de estos profármacos pueden ser útiles en elegir como diana administraciones tópicas/foliculares en lugar de administraciones transdérmicas. Eligiendo como diana la administración tópica, la administración de fármacos se basaría en una administración localizada en comparación con una administración sistémica. Por tanto, la administración folicular puede elegirse como diana para la administración con o sin formulaciones en micropartículas.

En la formulación de gel, ALL00146 permeó a través de la piel como cannabidiol solo, no se detectó profármaco en el fluido receptor. ALL00146 no aumentó el flujo en comparación con el cannabidiol. ALL00146 se detectó en la piel como una pequeña cantidad de cannabidiol, siendo el resto profármaco. Las concentraciones en piel totales fueron ligeramente mayores en comparación con el cannabidiol. El tiempo de desfase fue mayor en comparación con el cannabidiol.

En la formulación de gel, ALL00150 no permeó a través de la piel. ALL00150 se detectó en la piel como principalmente ALL00150 con una pequeña cantidad de cannabidiol. Las concentraciones en piel totales fueron mayores en comparación con el cannabidiol.

En una formulación de gel anhidra, ALL00150 no permeó a través de la piel. ALL00150 se detectó en la piel como ALL00150 y cannabidiol. Las concentraciones en piel totales fueron mayores en comparación con el cannabidiol.

En general, las concentraciones de cannabidiol y ALL00150 en la piel tratada con la formulación de gel anhidra fueron mucho menores en comparación con la formulación de gel basada en etanol.

En la formulación de gel para cannabidiol, ALL00147, y ALL00149 solo una celda de cada fármaco tuvo niveles detectables en el fluido receptor del fármaco respectivo. Sin embargo, las tres células de cada fármaco tuvieron concentraciones en piel detectables. Por tanto, los datos de difusión informados aquí reflejan los datos recogidos.

ALL00147 permeó a través de la piel como cannabidiol (47,2 %) y mono-profármaco, ALL00149 (45,6 %) con una cantidad traza de ALL00147 (7,2 %). ALL00147 aumentó el flujo en comparación con el cannabidiol 2 veces. ALL00147 se detectó en la piel principalmente como mono-profármaco, ALL00149 con una cantidad traza de ALL00147. Las concentraciones en piel totales no fueron mayores en comparación con el cannabidiol.

ALL00149 permeó a través de la piel como principalmente ALL00149 con una cantidad traza de cannabidiol. ALL00149 aumentó 1,4 el flujo en comparación con el cannabidiol. ALL00149 se detectó en la piel como principalmente ALL00149 con una cantidad traza de cannabidiol. Las concentraciones en piel totales fueron mayores en comparación con el cannabidiol. El tiempo de desfase de ALL00149 fue menor en comparación con el cannabidiol.

SECCIÓN IV. TABLAS

Tabla 15. Cannabidiol y profármacos de cannabidiol

Compuesto	LogP*	Fórmula molecular	Peso molecular
cannabidiol	7,03 ± 0,37	C ₂₁ H ₃₀ O ₂	314,46
ALL00101	7,47 ± 0,43	C ₃₁ H ₄₈ N ₂ O ₆	512,72

ALL00105	7,14 ± 0,49	C ₂₉ H ₄₄ N ₂ O ₄	484,67
ALL00131	6,57 ± 0,59	C ₃₀ H ₄₆ O ₇	518,68
ALL00132	5,30 ± 0,78	C ₃₉ H ₆₂ O ₁₂	722,90
ALL00135	6,82 ± 0,37	C ₂₆ H ₄₀ N ₂ O ₃	428,61
ALL00136	6,28 ± 0,38	C ₃₁ H ₅₀ N ₄ O ₄	542,75
ALL00137	6,40 ± 0,43	C ₂₄ H ₃₄ O ₅	402,52
ALL00139	4,86 ± 0,52	C ₂₇ H ₃₈ O ₈	490,59
ALL00140	6,93 ± 0,54	C ₂₈ H ₄₂ O ₆	474,63
ALL00141	6,02 ± 0,69	C ₃₅ H ₅₄ O ₁₀	634,80
ALL00142	7,16 ± 0,37	C ₂₅ H ₃₄ O ₄	398,54
ALL00143	7,04 ± 0,51	C ₂₅ H ₃₄ O ₆	430,53
ALL00145	6,57 ± 0,47	C ₂₃ H ₃₀ O ₄	370,48
ALL00146	6,97 ± 0,41	C ₂₂ H ₃₀ O ₃	342,47
ALL00147	5,57 ± 0,44	C ₂₅ H ₃₄ O ₆	430,53
ALL00148	7,49 ± 0,42	C ₂₅ H ₃₇ NO ₃	399,57
ALL00149	6,71 ± 0,40	C ₂₃ H ₃₂ O ₄	372,50
ALL00150	7,66 ± 0,42	C ₂₆ H ₃₉ NO ₃	413,59
ALL00151	7,05 ± 0,41	C ₂₄ H ₃₄ O ₄	386,52

*LogP calculado por ChemSketch 10.02 (Advanced Chemistry Development, Inc; Canadá)

Tabla 16. Datos de permeación de CBD (n=3), ALL00131 (n=3), ALL00132 (n=2) y ALL00140 (n=3) en una solución donante 90:8:2 de PG:H2O:IPM con fluido receptor 60/40 de Hanks/PEG 400

Compuesto	Conc. en piel a las 42 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 42 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Potenciamiento del flujo	Tiempo de desfase (h)
cannabidiol (CBD)	19,0 ± 12,8	154,4 ± 39,5	6,5 ± 0,7	-	14,2 ± 4,1
cannabidiol total*	12,5 ± 5,5	70,3 ± 20,4	2,8 ± 0,7	0,43	12,9 ± 1,6
ALL00131	12,5 ± 5,5	54,9 ± 22,1	2,3 ± 0,8		13,7 ± 1,9
CBD de ALL00131	ND	15,4 ± 2,0	0,6 ± 0,1		9,6 ± 3,0
cannabidiol total *	3,5 ± 1,7	59,5 ± 23,8	2,6 ± 0,5	0,40	14,9 ± 3,8
ALL00132	2,9 ± 1,3	26,4 ± 17,0	1,4 ± 0,4		19,2 ± 4,9
ALL00131 de ALL00132	0,6 ± 0,1	23,0 ± 7,1	0,8 ± 0,2		9,1 ± 3,3
CBD de ALL00132	ND	10,0 ± 0,4	0,4 ± 0,1		11,8 ± 4,2
cannabidiol total *	13,2 ± 6,9	58,1 ± 15,5	2,2 ± 0,5	0,33	11,2 ± 2,2
ALL00140	12,7 ± 6,6	34,3 ± 15,5	1,3 ± 0,5		12,6 ± 2,5
CBD de ALL00140	0,5 ± 0,3	24,1 ± 3,3	0,9 ± 0,1		9,0 ± 2,7

* CBD total= equivalentes de cannabidiol total administrados en forma de cannabidiol y/o profármaco

En la que "n" es igual al número de muestras de piel ensayadas.

5

Tabla 17. Datos de permeación de CBD (n=3), ALL00137 (n=3), ALL00142 (n=3) y ALL00143 (n=3) en una solución donante 90:8:2 de PG:H2O:IPM con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %

Compuesto	Conc. en piel a las 30 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 30 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Potenciamiento del flujo	Tiempo de desfase (h)
cannabidiol (CBD)	10,5 ± 6,5	51,6 ± 9,1	3,9 ± 0,2	-	16,2 ± 1,9
cannabidiol total *	1,0 ± 0,5	ND	ND	-	-
ALL00137	0,9 ± 0,3	ND	ND		-
CBD de ALL00137	0,3 ± 0,0	ND	ND		-
cannabidiol total *	5,5 ± 0,3	ND	ND	-	-
ALL00142	5,5 ± 0,3	ND	ND		-
CBD de ALL00142	ND	ND	ND		-
cannabidiol total *	6,0 ± 3,2	ND	ND	-	-
ALL00143	5,8 ± 3,0	ND	ND		-
CBD de ALL00143	0,5 ± 0,0	ND	ND		-

* CBD total= equivalentes de cannabidiol total administrados en forma de cannabidiol y/o profármaco. En la que "n" es igual al número de muestras de piel ensayadas.

Tabla 18. Datos de permeación de CBD (n=3), ALL00105 (n=1), ALL00145 (n=3) y ALL00147 (n=2) en una solución donante 90:8:2 de PG:H2O:IPM con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %

Compuesto	Conc. en piel a las 30 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 30 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Potenciamiento del flujo	Tiempo de desfase (h)
cannabidiol (CBD)	21,2 ± 4,8	148,6 ± 54,0	8,2 ± 2,6	-	11,0 ± 1,2
cannabidiol total *	70,2 ± 0,0	22,3 ± 0,0	1,6 ± 0,0	0,19	15,2 ± 0,0
ALL00105	ND	-	-	-	-
ALL00148 de ALL00105	40,2 ± 0,0	15,4 ± 0,0	1,0 ± 0,0	-	13,0 ± 0,0
CBD de ALL001105	30,0 ± 0,0	6,9 ± 0,0	0,6 ± 0,0	-	18,6 ± 0,0
cannabidiol total *	36,1 ± 28,2	34,7 ± 7,0	2,9 ± 0,7	0,35	17,2 ± 2,5
ALL00145	3,8 ± 2,1	-	-	-	-
ALL00146 de ALL00145	23,5 ± 19,3	17,5 ± 6,1	1,5 ± 0,6	-	19,0 ± 1,9
CBD de ALL00145	8,8 ± 7,0	17,2 ± 4,5	1,4 ± 0,1	-	17,4 ± 3,3
cannabidiol total *	17,3 ± 12,6	29,0 ± 3,4	1,9 ± 0,8	0,24	13,3 ± 5,0
ALL00147	6,3 ± 5,6	11,7 ± 3,8	0,7 ± 0,01	-	13,0 ± 5,9
ALL00149 de ALL00147	7,1 ± 6,3	9,1 ± 0,2	0,6 ± 0,2	-	11,8 ± 5,9
CBD de ALL00147	3,9 ± 0,8	8,2 ± 7,0	0,7 ± 0,6	-	16,7 ± 0,7

* CBD total= equivalentes de cannabidiol total administrados en forma de cannabidiol y/o profármaco. En la que "n" es igual al número de muestras de piel ensayadas.

5

Tabla 19. Datos de permeación de CBD (n=2), ALL00101 (n=2), ALL00146 (n=2) y ALL00148 (n=3) en la formulación de gel con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %

Compuesto	Conc. en piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 24 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Potenciamiento del flujo	Tiempo de desfase (h)
cannabidiol (CBD)	9,0 ± 2,2	12,3 ± 8,1	0,8 ± 0,4	-	8,5 ± 2,1
cannabidiol total *	48,7 ± 38,6	8,4 ± 1,3	0,4 ± 0,03	0,52	2,9 ± 1,9
ALL00101	0,8 ± 0,6	ND	-	-	-
ALL00150 de ALL00101	34,7 ± 27,7	8,4 ± 1,3	0,4 ± 0,03	-	2,9 ± 1,9
CBD de ALL00101	13,2 ± 10,4	ND	-	-	-
cannabidiol total *	4,1 ± 0,4	12,7 ± 2,3	0,9 ± 0,1	1,09	8,9 ± 1,1
ALL00146	3,3 ± 0,5	4,0 ± 0,0	0,3 ± 0,0	-	7,0 ± 0,0
CBD de ALL00146	0,8 ± 0,1	10,7 ± 0,5	0,8 ± 0,1	-	9,1 ± 0,9
cannabidiol total *	23,2 ± 23,2	8,0 ± 1,8	0,5 ± 0,1	0,63	7,6 ± 2,1
ALL00148	20,8 ± 21,1	8,0 ± 1,8	0,5 ± 0,1	-	7,6 ± 2,1
CBD de ALL00148	2,4 ± 2,1	ND	-	-	-

* CBD total= equivalentes de cannabidiol total administrados en forma de cannabidiol y/o profármaco. En la que "n" es igual al número de muestras de piel ensayadas.

Tabla 20. Estabilidad en plasma de profármacos de cannabidiol

Mono-profármaco	% de profármaco en el tiempo (h)										
	0	0,5	1	2	2,5	3	4	6	10	20	24
ALL00131	100	-	64	42	-	-	24	14	-	-	14
ALL00140	100	-	-	0	-	-	-	-	-	0	0
ALL00137	89	-	73	-	-	60	-	-	-	-	4
Di-profármaco	% de di-profármaco/ % de mono-profármaco en el tiempo (h)										
	0	1	2	4	6	24					
ALL00132	100	28	52	15	44	0	24	0	15	0	2
ALL00101	0	1	2	4	20	24					
	100	75	22	-	-	-	-	1	11	-	-
ALL00141	0	1	2	4	20	24					
	98	-	-	71	1	-	-	46	2	-	-
ALL00105	0	0,5	2	4	22	24					
	100	-	-	92	0	88	0	58	0	55	0
ALL00145	60:40	45	44	-	-	-	-	37	23	13	11
ALL00147	100	55	0	32	0	-	-	13	0	12	0
ALL00142	0	1	2	3	6	24					
	100	98	0	-	-	90	0	-	-	10	0
ALL00143	100	82	0	-	-	76	0	-	-	65	0

Tabla 21. Datos de permeación de CBD (n=2), ALL00146 (n=2) y ALL00150 (n=3) en la formulación de gel con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %.

Compuesto	Conc. en piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 24 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Potenciamiento del flujo	Tiempo de desfase (h)
cannabidiol (CBD)	15,6 ± 4,2	6,5 ± 3,8	0,4 ± 0,2	-	5,3 ± 1,7
cannabidiol total *	19,7 ± 11,9	2,7 ± 1,4	0,2 ± 0,1	0,53	9,8 ± 3,7
ALL00146	16,0 ± 9,8	ND	ND		-
CBD de ALL00146	3,7 ± 2,1	2,7 ± 1,4	0,2 ± 0,1		9,8 ± 3,7
cannabidiol total *	55,6 ± 5,3	ND	ND	-	-
ALL00150	47,7 ± 3,0	ND	ND		-
CBD de ALL00150	7,9 ± 2,3	ND	ND		-

* CBD total= equivalentes de cannabidiol total administrados en forma de cannabidiol y/o profármaco. En la que "n" es igual al número de muestras de piel ensayadas.

5 **Tabla 22. Datos de permeación de CBD (n=2) y ALL00150 (n=3) en una formulación de gel anhidra con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %.**

Compuesto	Conc. en piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 24 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Potenciamiento del flujo	Tiempo de desfase (h)
cannabidiol (CBD)	3,3 ± 1,3	ND	ND	-	-
cannabidiol total *	6,7 ± 3,8	ND	ND	-	-
ALL00150	5,6 ± 3,1	ND	ND		-
CBD de ALL00150	1,1 ± 0,8	ND	ND		-

* CBD total= equivalentes de cannabidiol total administrados en forma de cannabidiol y/o profármaco

En la que "n" es igual al número de muestras de piel ensayadas.

Tabla 23. Datos de permeación de CBD (n=1), ALL00146 (n=1) y ALL00150 (n=1) en la formulación de gel con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %.

Compuesto	Conc. en piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada a las 24 h (nmoles)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Potenciamiento del flujo	Tiempo de desfase (h)
cannabidiol (CBD)	27,7 ± 24,6	3,0	0,29	-	12,8
cannabidiol total *	9,5 ± 7,3	12,5	0,58	2,0	-
ALL00147	0,8 ± 0,7	0,9	-		-
ALL00149 de ALL00147	8,7 ± 6,6	5,7	0,25		-
CBD de ALL00146	ND	5,9	0,26		0,4
cannabidiol total *	46,3 ± 11,8	6,9	0,40	1,4	6,2
ALL00149	46,0 ± 11,5	5,8	0,29		6,4
CBD de ALL00149	0,9 ± 0,0	1,2	-		-

* CBD total= equivalentes de cannabidiol total administrados en forma de cannabidiol y/o profármaco

10

Tabla 24. Estabilidad en plasma de profármacos de cannabidiol

% de profármaco en el tiempo (h)											
Mono-profármaco ALL00149	0	0,5	1	2	2,5	3	4	6	10	20	24
	100	31	12	0	-	-	-	-	-	-	-
% de di-profármaco/ % de mono-profármaco en el tiempo (h)											
Di-profármaco ALL00147	0	0,5	1	2	6	24					
	97	3	0	37	0	10	0	2	-	-	-

15

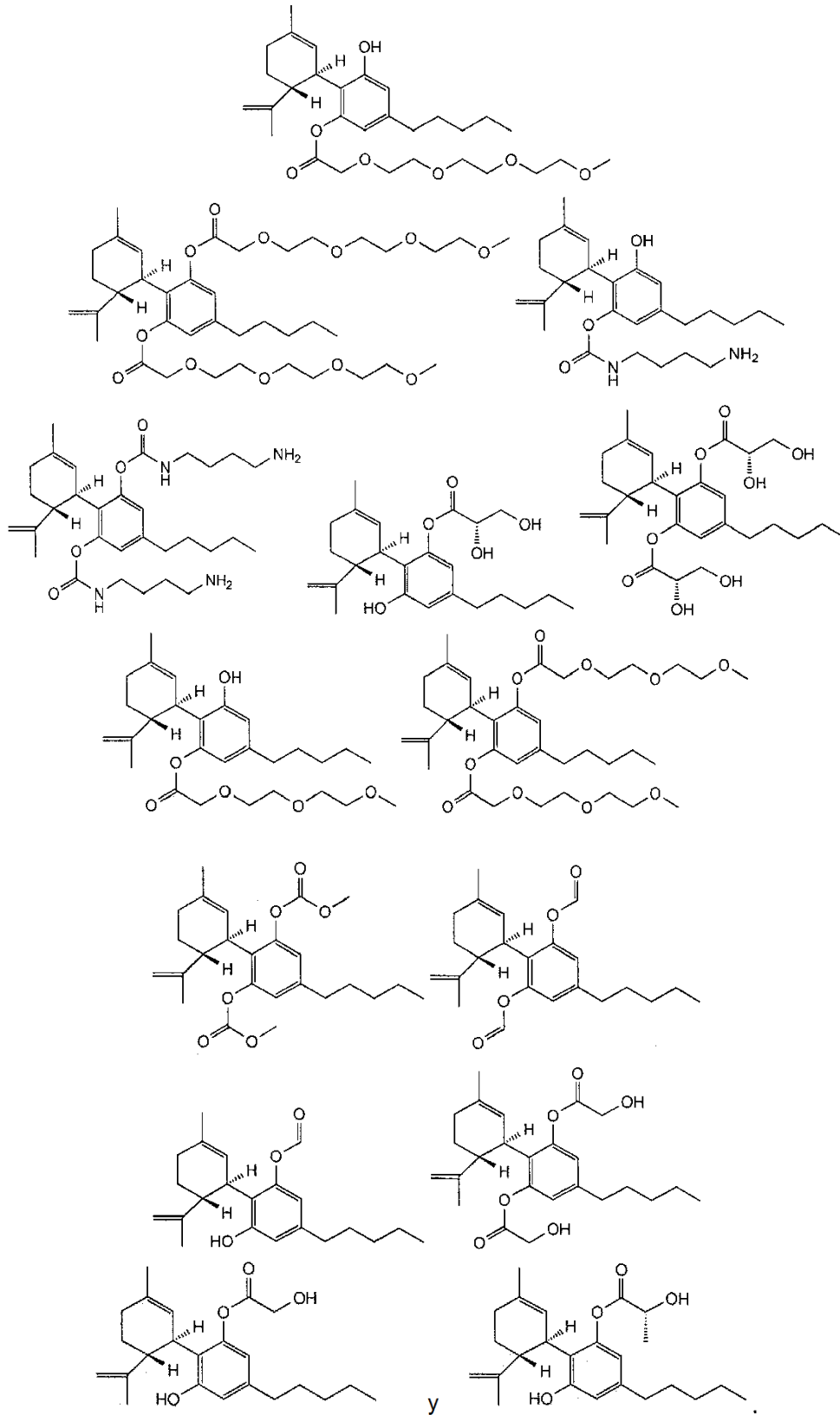
20

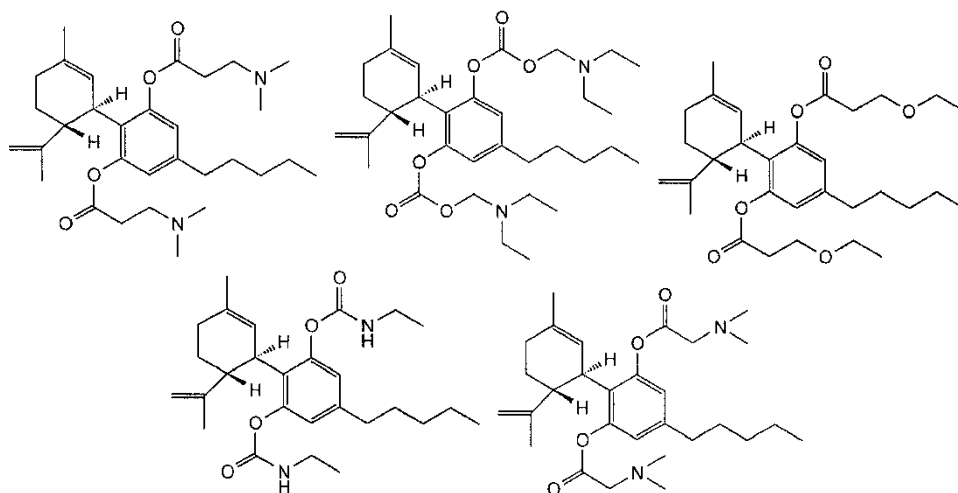
El uso de los términos "un", "una", "el" y "la", y referencias similares en el contexto de la presente divulgación (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones), debe interpretarse que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga de otro modo claramente por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, tal como, preferido, preferentemente) proporcionado en el presente documento, está previsto simplemente para ilustrar adicionalmente el contenido de la divulgación y no plantea una limitación al alcance de las reivindicaciones. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como que indica cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

5





2. Una composición farmacéutica que comprende:

- 5 (a) un compuesto como se describe en la reivindicación 1; y
 (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

3. El uso de un compuesto como se describe en la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el
 10 tratamiento de una afección médica en un mamífero, en donde la afección médica está seleccionada del grupo que
 consiste en: náuseas, vómitos, emesis, dolor, síndrome consuntivo, deterioro progresivo por VIH, náuseas y vómitos
 inducidos por quimioterapia, trastornos por el uso de alcohol, distonía, esclerosis múltiple, trastornos intestinales
 inflamatorios, artritis, dermatitis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, efectos antiinflamatorios,
 15 anticonvulsivos, antipsicóticos, antioxidantes, neuroprotectores, antineoplásicos, inmunomoduladores, dolor
 neuropático periférico, dolor neuropático asociado a neuralgia posherpética, neuropatía diabética, zóster,
 quemaduras, queratosis actínica, llagas y úlceras de la cavidad bucal, dolor post-episiotomía, psoriasis, prurito,
 dermatitis de contacto, eccema, dermatitis herpetiforme bullosa, dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo,
 eritema multiforme grave (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis seborreica, espondilitis
 20 anquilosante, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, condrocalcinosis, dolor de articulaciones secundario a
 dismenorrea, fibromialgia, dolor musculoesquelético, complicaciones neuropáticas-posoperatorias, polimiositis,
 tenosinovitis no específica aguda, bursitis, epicondilitis, osteoartritis postraumática, sinovitis, artritis reumatoide
 juvenil e inhibición del crecimiento de pelo.

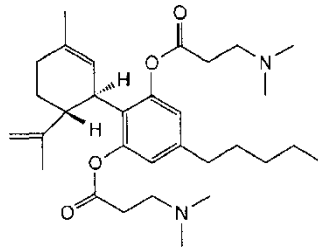
4. El uso de un compuesto como se describe en la reivindicación 3, en el que dicho compuesto se administra tanto
 25 por vía transdérmica como por vía tópica.

5. El uso de un compuesto como se describe en la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento que
 comprende las etapas de:

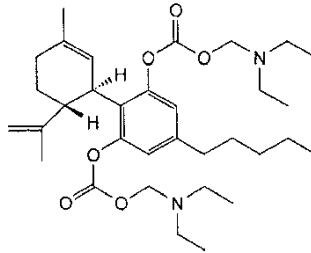
- 30 (a) combinar un compuesto de la reivindicación 1 con un excipiente farmacéutico para formar una composición
 farmacéutica;
 (b) crear una forma de dosificación adecuada para administración a un mamífero de la composición
 farmacéutica; y
 35 (c) administrar la forma de dosificación a un mamífero.

6. El uso de la reivindicación 5, en el que el compuesto se administra por una vía seleccionada del grupo que
 consiste en: transdérmica, tópica, oral, bucal, sublingual, intravenosa, intramuscular, vaginal, rectal, ocular, nasal y
 folicular.

7. El compuesto de la reivindicación 1, que es

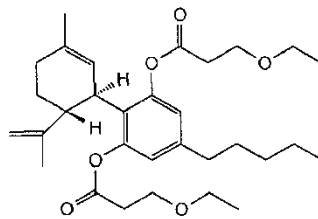


8. El compuesto de la reivindicación 1, que es



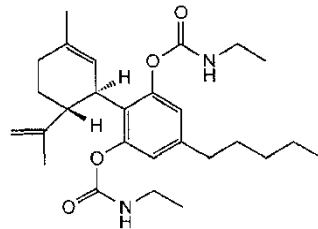
5

9. El compuesto de la reivindicación 1, que es

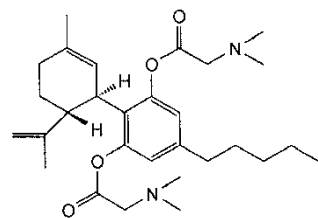


10

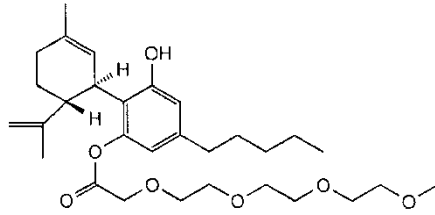
10. El compuesto de la reivindicación 1, que es



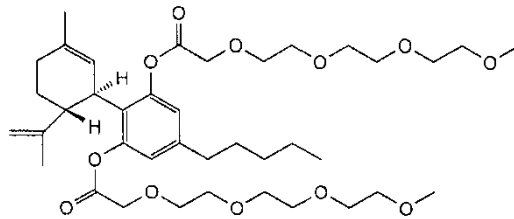
15 11. El compuesto de la reivindicación 1, que es



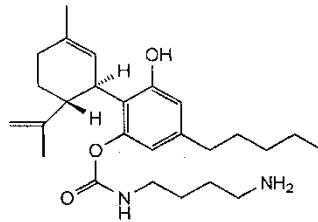
12. El compuesto de la reivindicación 1, que es



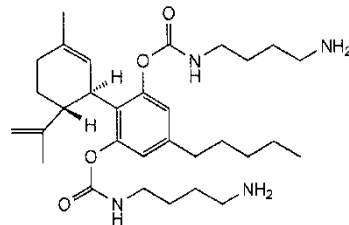
5 13. El compuesto de la reivindicación 1, que es



10 14. El compuesto de la reivindicación 1, que es

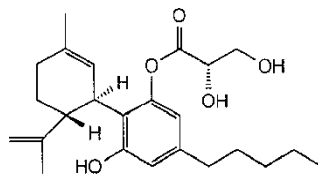


15. El compuesto de la reivindicación 1, que es



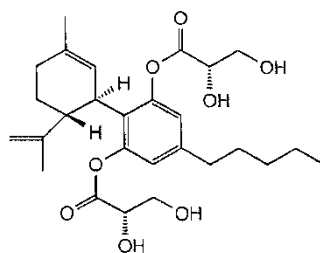
15

16. El compuesto de la reivindicación 1, que es

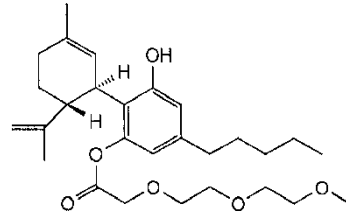


20

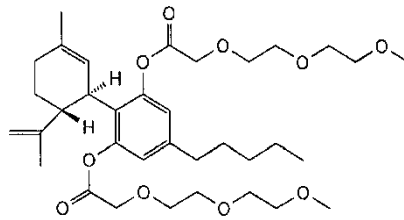
17. El compuesto de la reivindicación 1, que es



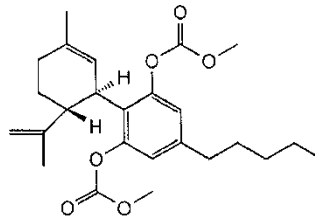
18. El compuesto de la reivindicación 1, que es



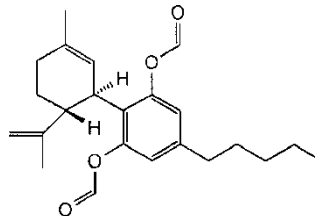
5 19. El compuesto de la reivindicación 1, que es



10 20. El compuesto de la reivindicación 1, que es

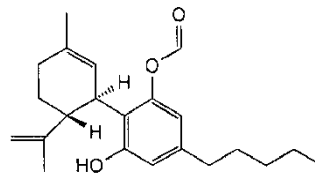


21. El compuesto de la reivindicación 1, que es



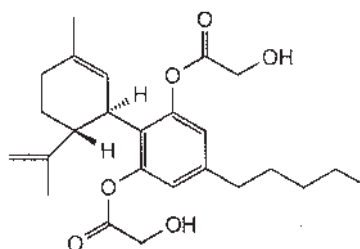
15

22. El compuesto de la reivindicación 1, que es

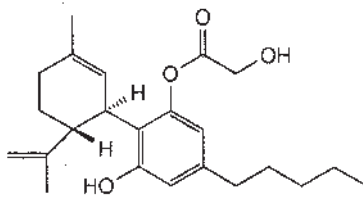


20

23. El compuesto de la reivindicación 1, que es



24. El compuesto de la reivindicación 1, que es



5 25. El compuesto de la reivindicación 1, que es

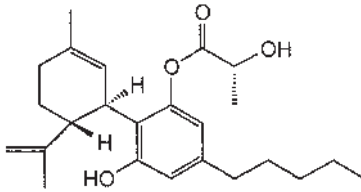


Figura 1. Perfil de permeación representativo del cannabidiol (n=3) y ALL00105 (n=4) en la formulación de gel

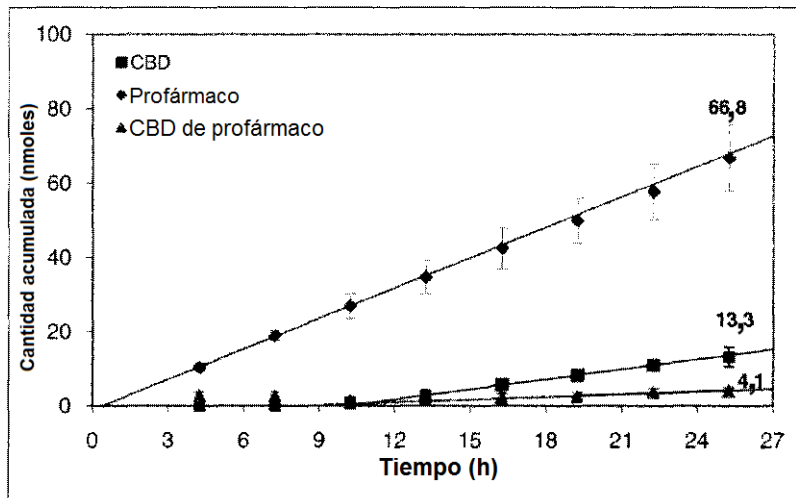


Figura 2. Perfil de permeación representativo del cannabidiol (n=2) y ALL00105 (n=2) en la formulación de gel

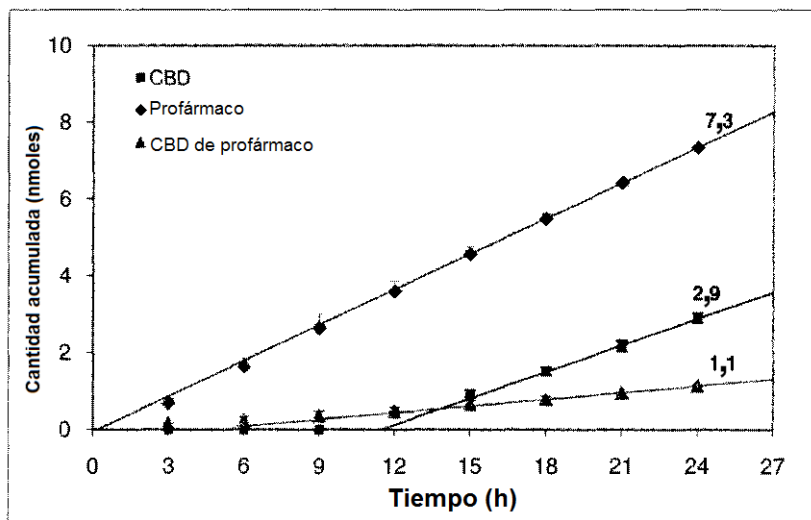


Figura 3. Disposición en la piel de cannabidiol (n=3) y ALL00101 (n=3) en propilenglicol

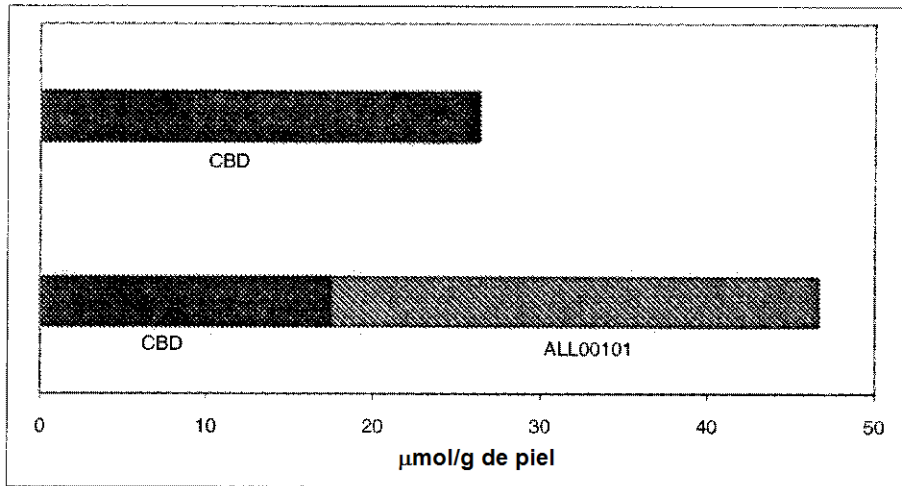


Figura 4. Disposición en la piel de cannabidiol (n=4) y ALL00102 (n=4) en propilenglicol

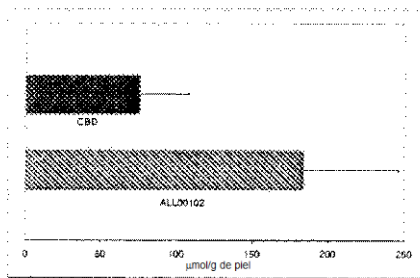


Figura 5. Perfil de permeación representativo de CBD (n=3), ALL00131 (n=3), ALL00132 (n=2) y ALL00140 (n=3) en una solución donante 90:8:2 de PG:H2O:IPM con fluido receptor 60/40 de Hanks/PEG 400

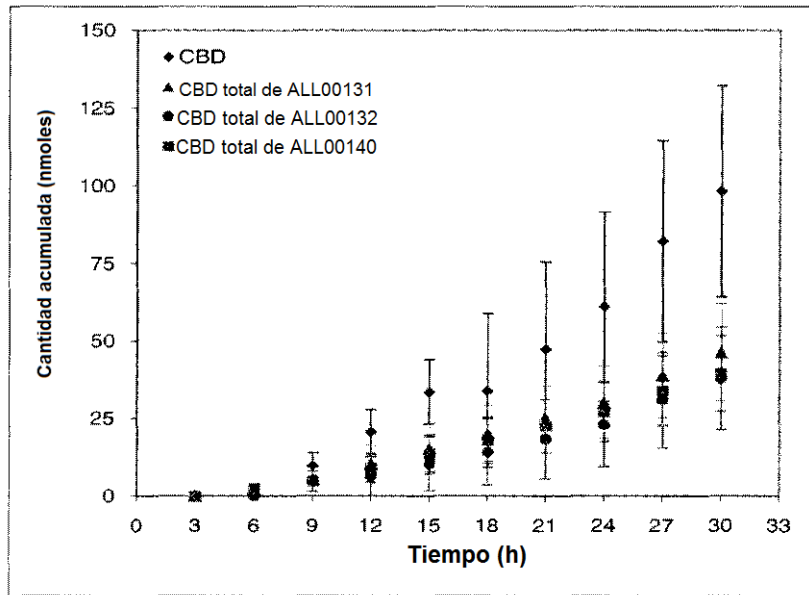


Figura 6. Perfil de permeación representativo de CBD (n=3), ALL00105 (n=1), ALL00145 (n=3) y ALL00147 (n=2) en una solución donante 90:8:2 de PG:H2O:IPM con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %

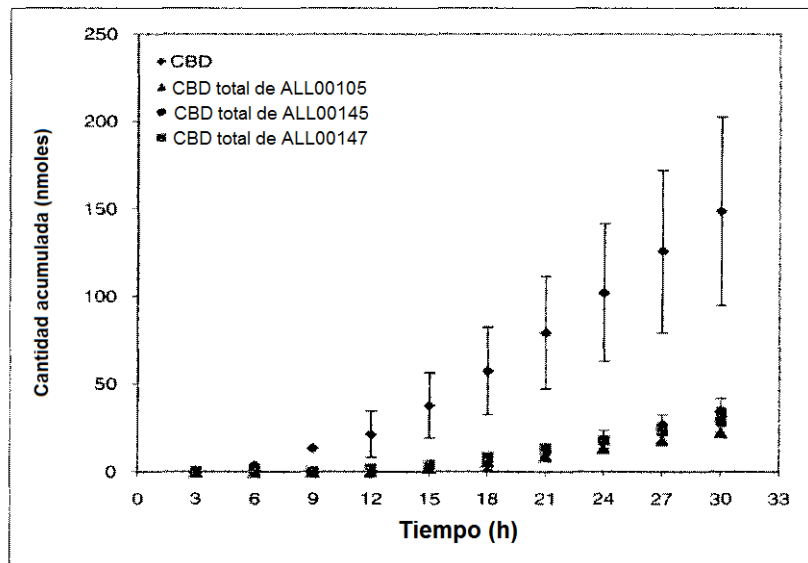


Figura 7. Perfil de permeación representativo de CBD (n=2), ALL00101 (n=2), ALL00146 (n=2) y ALL00148 (n=3) en la formulación de gel con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %

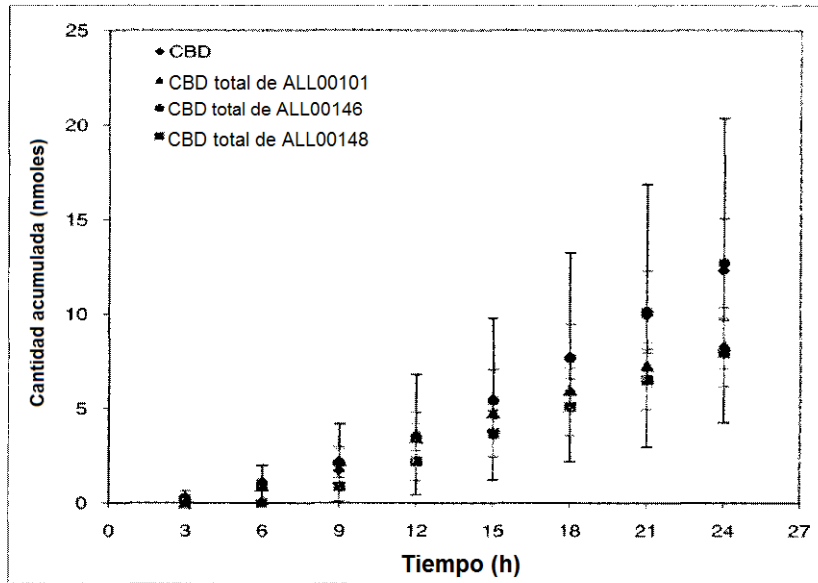


Figura 8. Disposición en la piel de CBD (n=3), ALL00131 (n=3), ALL00132 (n=2) y ALL00140 (n=3) en una solución donante 90:8:2 de PG:H2O:IPM con fluido receptor 60/40 de Hanks/PEG 400

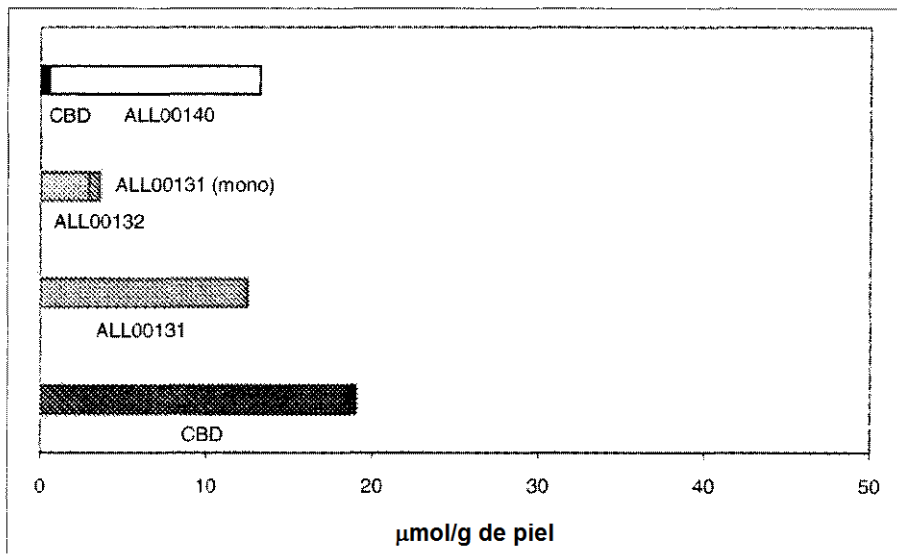


Figura 9. Disposición en la piel de CBD (n=3), ALL00137 (n=3), ALL00142 (n=3) y ALL00143 (n=3) en una solución donante 90:8:2 de PG:H2O:IPM con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %

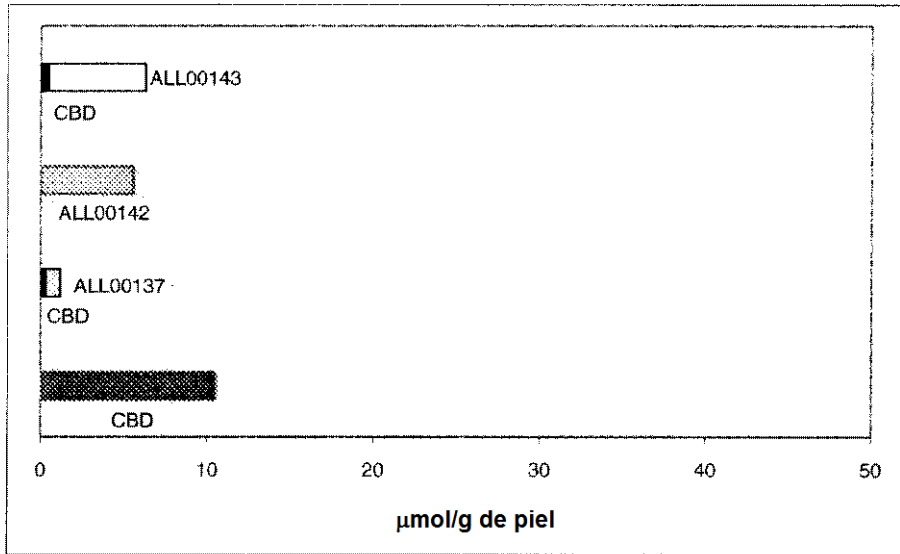


Figura 10. Disposición en la piel de CBD (n=3), ALL00105 (n=3), ALL00145 (n=3) y ALL00147 (n=2) en una solución donante 90:8:2 de PG:H2O:IPM con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %

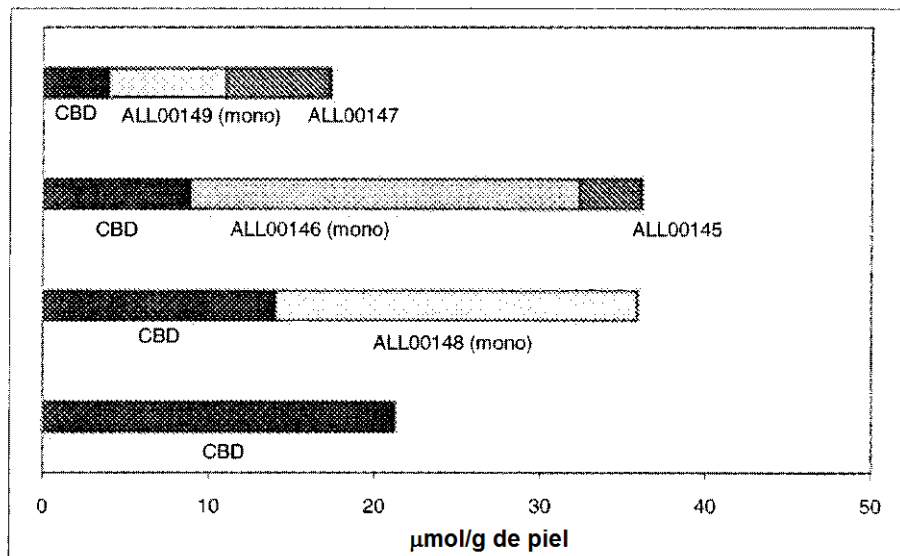


Figura 11. Disposición en la piel de CBD (n=2), ALL00101 (n=2), ALL00146 (n=2) y ALL00148 (n=3) en la formulación de gel con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %

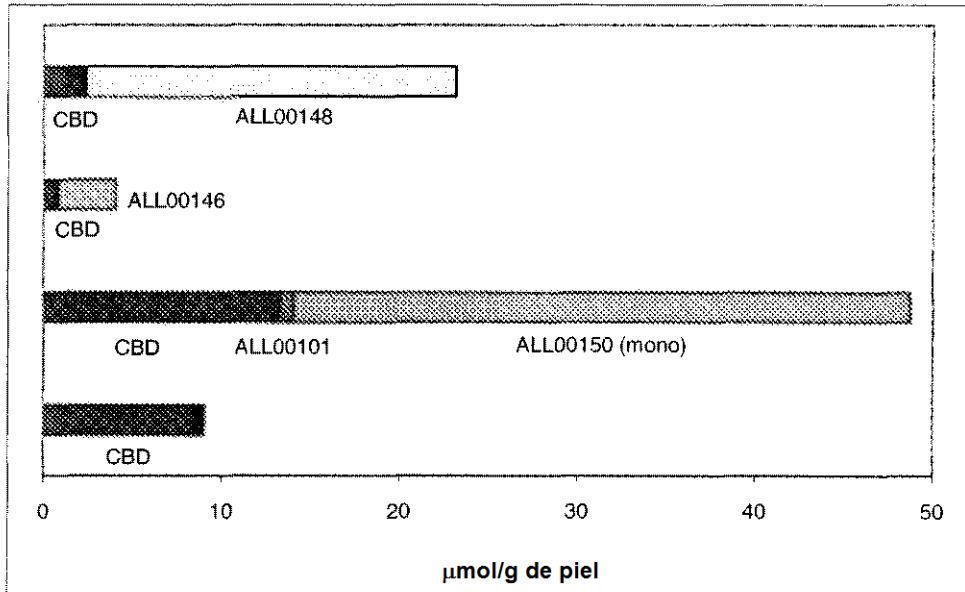


Figura 12. Perfil de permeación representativo de CBD (n=2), ALL00146 (n=2) y ALL00150 (n=3) en la formulación de gel con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %

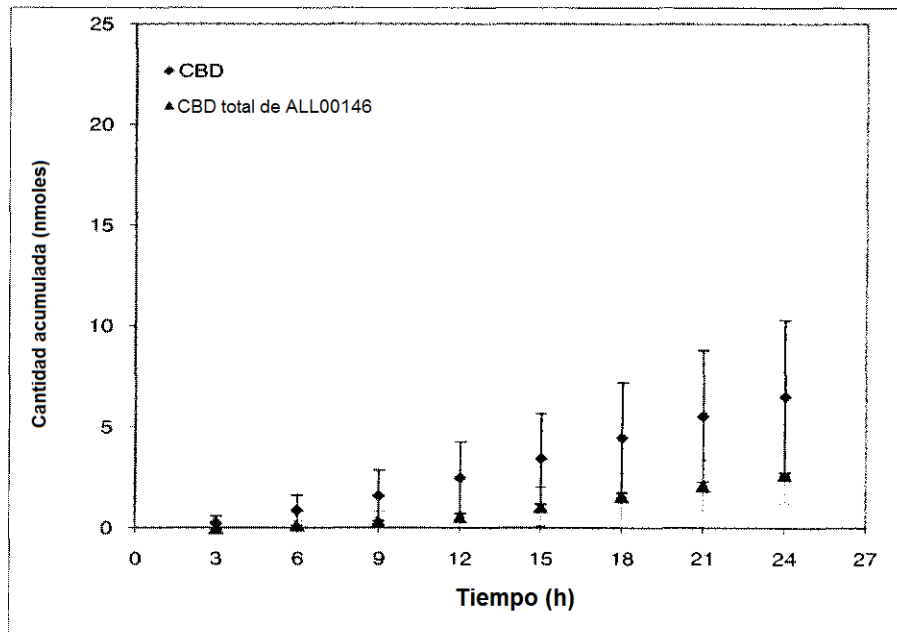


Figura 13. Disposición en la piel de CBD (n=2), ALL00146 (n=3) y ALL00150 (n=3) en la formulación de gel con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %

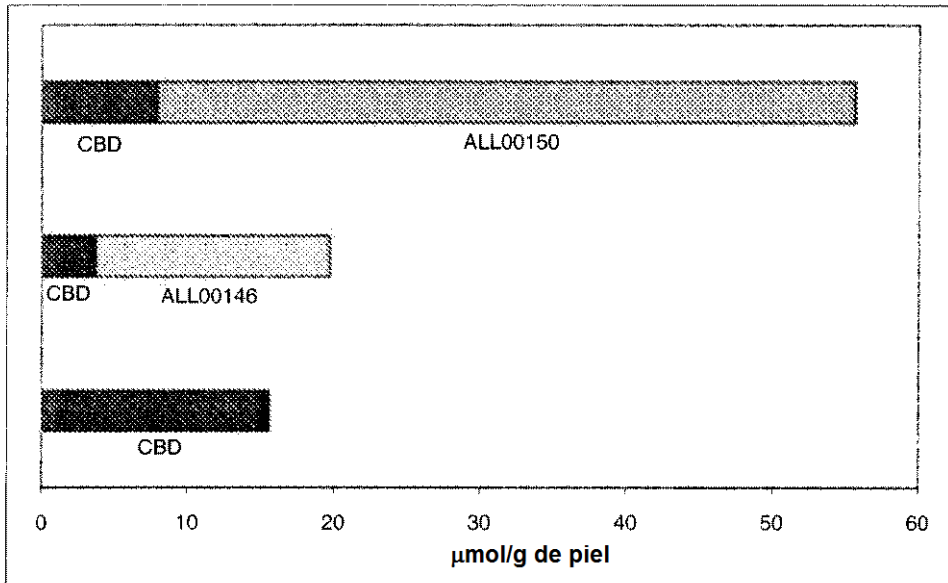


Figura 14. Disposición en la piel de CBD (n=2) y ALL00150 (n=3) en la formulación de gel anhidra con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %

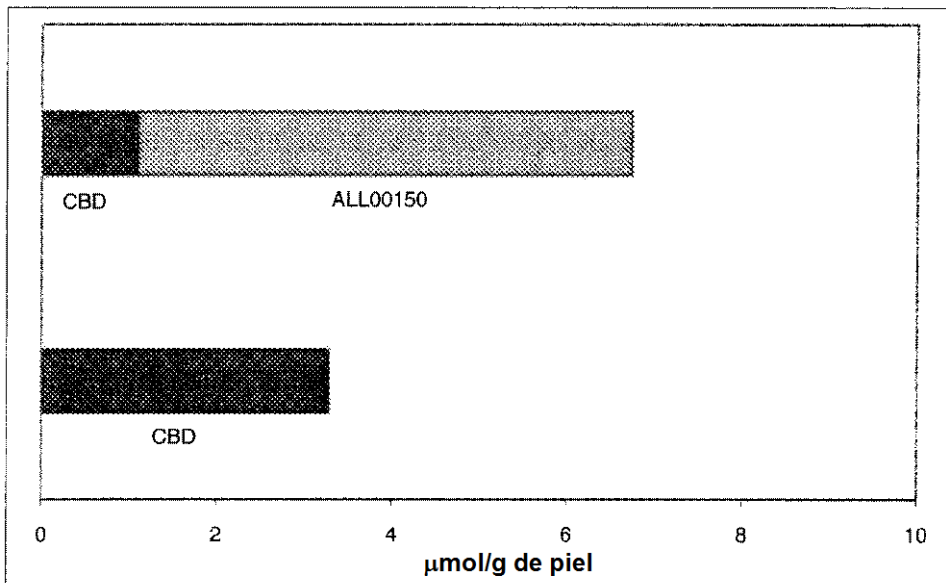


Figura 15. Perfil de permeación representativo de CBD (n=1), ALL00147 (n=1) y ALL00149 (n=1) en la formulación de gel con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %

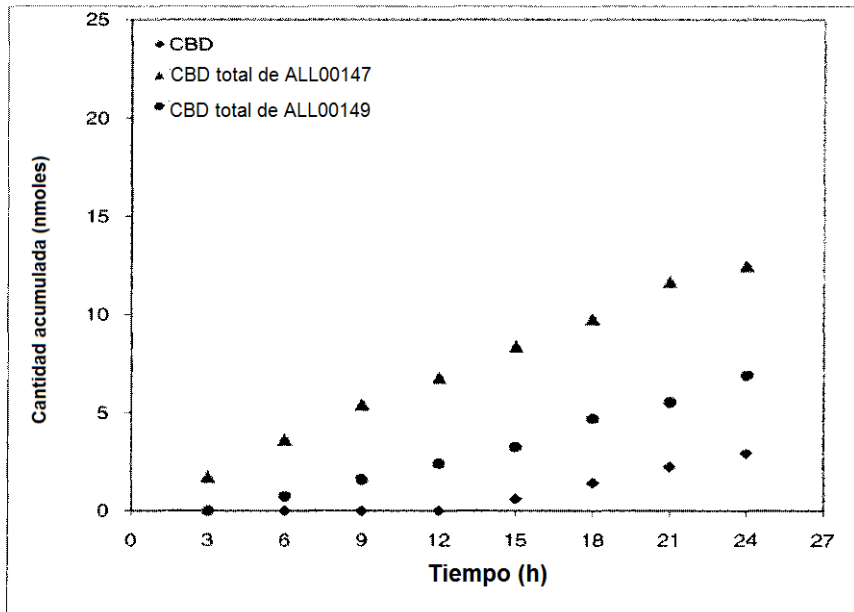


Figura 16. Disposición en la piel de CBD (n=3), ALL00147 (n=3) y ALL00149 (n=3) en la formulación de gel con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %

