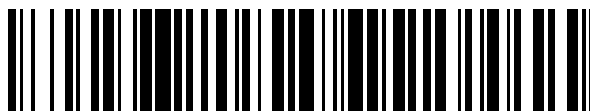


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 880**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/352** (2006.01)

**C07D 311/80** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2008** **E 08855829 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015** **EP 2215071**

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

30 Prioridad:

**30.11.2007 US 991555 P**

**18.03.2008 US 37568 P**

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

**09.10.2015**

73 Titular/es:

**ZYNERBA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**80 W. Lancaster Avenue Suite 300**  
**Devon, Pennsylvania 19333, US**

72 Inventor/es:

**STINCHCOMB, AUDRA LYNN;**  
**GOLINSKI, MIROSLAW JERZY;**  
**HAMMELL, DANA CARMEL y**  
**HOWARD, JEFFRY LYNN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 547 880 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 tetrahidrocannabinol, composiciones que comprenden profármacos de tetrahidrocannabinol y métodos para uso de los mismos

5

**Campo**

En el presente documento se describen agentes farmacéuticamente activos adecuados para uso farmacéutico tal como administración transdérmica a un mamífero, composiciones para administración transdérmica de agentes farmacéuticamente activos y tales composiciones para uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos.

10

**Antecedentes**

El dolor es el síntoma más frecuente informado y es un problema clínico común que se enfrenta al profesional médico. Millones de personas en Estados Unidos padecen dolor severo que, de acuerdo con numerosos informes recientes, se trata poco o se dirige de forma inapropiada de forma crónica. Del mismo modo, millones de personas también padecen náuseas y/o vómitos frecuentes. Por otra parte, con demasiada frecuencia, muchos pacientes que padecen dolor crónico, poco tratado o dolor incapacitante, también padecen falta de apetito, náuseas y/o vómitos frecuentes, de tal manera que un paciente no puede recibir dosis terapéuticas eficaces de medicamentos para el dolor por vía oral, con lo que su dolor empeora.

15

20

Se ha reconocido bien la utilidad clínica de los cannabinoides, incluyendo el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), para proporcionar analgesia, para ayudar a aliviar náuseas y vómitos, así como para estimular el apetito.

25

Un "síndrome de debilitamiento" generalmente describe un síndrome clínico en el que un individuo ha perdido más de un 10 % de su peso corporal en ausencia de infecciones activas o cualquier otra causa identificable de pérdida de peso. La pérdida de peso que se ejemplifica en un síndrome de debilitamiento puede ser el resultado de mala absorción, diarrea, reducción de la ingesta de alimentos o metabolismo alterado. Aunque el síndrome de debilitamiento puede presentar enfermedades y afecciones de forma secundaria, con frecuencia se desarrolla como una afección comórbida, secundaria a la quimioterapia y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (también conocido como debilitamiento por VIH). Los cannabinoides, tales como  $\Delta^9$ -THC, son eficaces en el tratamiento y alivio de los síndromes de debilitamiento, que incluyen, pero no se limitan a debilitamiento por VIH y debilitamiento inducido por quimioterapia. De hecho,  $\Delta^9$ -THC está disponible en la actualidad en una forma de dosificación oral, comercializada con el nombre comercial Marinol®, para tratar esta indicación.

30

35

La anorexia es una sensación de supresión del apetito. En los casos graves, una persona con anorexia puede experimentar una pérdida clínicamente significativa del peso corporal. La anorexia puede aparecer como un síntoma secundario a muchos trastornos, incluyendo depresión severa, cáncer, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, demencia, síndrome de la arteria mesentérica superior e insuficiencia renal crónica. La anorexia también puede resultar del uso de ciertos fármacos, en particular estimulantes y narcóticos tales como cocaína y heroína. La anorexia nerviosa, es un tipo específico de anorexia, que es un trastorno psiquiátrico, que describe un trastorno de la alimentación, que se caracteriza por bajo peso corporal y distorsión de la imagen corporal, con un miedo obsesivo a aumentar de peso. La administración de  $\Delta^9$ -THC puede aumentar el apetito de las personas que padecen anorexia que ha dado como resultado la pérdida clínicamente significativa de peso, incluyendo individuos que padecen anorexia nerviosa, así como individuos con anorexia secundaria a cualquier otro diagnóstico o uso de fármacos.

40

45

Un porcentaje notable de la población de Estados Unidos cumple los criterios de diagnóstico para los trastornos por consumo de alcohol ("AUD"). El consumo de cantidades excesivas de alcohol da como resultado un conjunto de efectos farmacológicos complejo que influye directamente en la capacidad de tratar la afección. Estos efectos influyen directamente en el cerebro e incluyen neurodegeneración progresiva, deterioro de la función ejecutiva y dependencia que conduce a efectos negativos inducidos por la abstinencia. Se sabe que los cannabinoides, incluyendo  $\Delta^9$ -THC y profármacos de  $\Delta^9$ -THC tienen efectos neuroprotectores, ansiolíticos y anticonvulsivos, que pueden ser eficaces en la prevención del daño cerebral adicional en las personas con AUD, a la vez que disminuyen de forma simultánea la frecuencia de las recaídas.

50

55

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

60

La patología etiológica de muchas enfermedades se refiere a los procesos inflamatorios causados por el sistema inmune de un individuo. La inflamación puede ser el resultado de (1) una respuesta inmune de otra forma apropiada a un traumatismo externo, tal como edema cerebral secundario a una lesión craneal cerrado; (2) una respuesta inmunitaria hiperactiva tal como con una reacción alérgica o dermatitis; o (3) una autorrespuesta inmune inapropiada, tal como la que causa ciertas formas de esclerosis múltiple, trastornos inflamatorios del intestino y artritis. Independientemente de la causa subyacente de la inflamación, en estas circunstancias es terapéuticamente

65

deseable regular el sistema inmune y disminuir la respuesta inflamatoria. Se ha demostrado que los cannabinoides regulan diversas etapas de la respuesta inmune y han mostrado algún beneficio terapéutico en el tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias tales como dermatitis y psoriasis.

5 La artritis reumatoide afecta a aproximadamente un 0,5-1 % de la población de Estados Unidos, y las enfermedades autoinmunes en general afectan a más de 20 millones de americanos. El dolor asociado a la artritis reumatoide a menudo puede ser incapacitante. Se ha encontrado que los cannabinoides, tales como  $\Delta^9$ -THC, son útiles como tratamiento complementario para la artritis reumatoide y dolor de articulaciones secundario a otras enfermedades autoinmunes, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico.

10 Los adictos crónicos al cannabis pueden desarrollar dependencia y pueden experimentar síntomas de abstinencia cuando intentan dejar de usar el medicamento. En el presente documento, la dependencia y la abstinencia del cannabis se denominan de forma colectiva trastornos por consumo de cannabis. Con experiencia en la materia se sabe que los cannabinoides, incluyendo  $\Delta^9$ -THC, son útiles en el tratamiento de los trastornos por consumo de cannabis.

15 Además de los beneficios terapéuticos analizados anteriormente, los cannabinoides tales como  $\Delta^9$ -THC, y profármacos de  $\Delta^9$ -THC, ofrecen diversos de beneficios farmacológicos, que incluyen, pero no se limitan a, efectos antiinflamatorios, anticonvulsivos, antipsicóticos, antioxidantes, neuroprotectores, terapia de sustitución por abuso de marihuana e inmunomoduladores.

20 Teniendo en cuenta el beneficio terapéutico, sería ventajoso desarrollar una composición en la que  $\Delta^9$ -THC se administre de forma sistémica para conseguir una dosis terapéuticamente eficaz. Desafortunadamente, al igual que con los otros cannabinoides,  $\Delta^9$ -THC experimenta un metabolismo sustancial de primer paso cuando se absorbe en el intestino humano después de la administración oral. Además, la biodisponibilidad oral de cualquier producto que contiene  $\Delta^9$ -THC está más disminuida cuando un paciente padece náuseas o vómitos, ya que evitan ya sea la ingesta de su medicación oral o la forma de dosificación oral no permanece en su tracto gastrointestinal durante un tiempo suficiente para conseguir una dosis terapéutica. Además, debido a su naturaleza altamente hidrofóbica,  $\Delta^9$ -THC se absorbe pobremente a través de membranas tales como la piel de un mamífero, tal como un ser humano.

25 Por lo tanto, se ha limitado sustancialmente el éxito de la administración transdérmica de cantidades terapéuticamente eficaces de  $\Delta^9$ -THC a un mamífero con necesidad de tal tratamiento dentro de un marco de tiempo razonable y sobre un área de superficie adecuada.

30 Por lo tanto, en vista de lo mencionado anteriormente, sería deseable suministrar cantidades terapéuticamente eficaces de  $\Delta^9$ -THC a un mamífero con 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 dependa de la absorción desde el tracto gastrointestinal del mamífero y no sujeta a metabolismo de primer paso después de la absorción desde el tracto gastrointestinal. Una de tales vías de administración para la entrega sistémica de  $\Delta^9$ -THC es transdérmica.

35 Desafortunadamente, debido a su naturaleza altamente hidrofóbica,  $\Delta^9$ -THC se absorbe pobremente a través de membranas tales como la piel de un mamífero, tal como un ser humano. Por lo tanto, se ha limitado sustancialmente el éxito de la administración transdérmica de cantidades terapéuticamente eficaces de  $\Delta^9$ -THC a un mamífero con necesidad de tal tratamiento dentro de un marco de tiempo razonable y sobre un área de superficie adecuada.

40 El documento de patente WO 94/27533 A describe formulaciones de supositorios que tienen una estabilidad a largo plazo y que contienen derivados de  $\Delta^9$ -THC fácilmente biodisponibles. Una publicación de Elsohly *et al.* (Pharmacology Biochemistry and Behavior, 40 (3): 497-502 (1991)) investiga la biodisponibilidad de  $\Delta^9$ -THC a partir de formulaciones de supositorios que contienen varios ésteres polares. Además, el documento de Patente de Estados Unidos N° 4.933.363 A se refiere a composiciones y métodos para hacer entrar el delta-9-tetrahidrocannabinol en el sistema del organismo a partir de un supositorio. El documento de patente WO 2006/029089 A se dirige, entre otros, a compuestos de  $\Delta^9$ -THC para la unión covalente a moléculas inmunogénicas para formar antígenos para la preparación de moléculas de unión específica a  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol,  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinoides, y sus derivados y metabolitos.

45 La epidermis y la dermis de muchos mamíferos, tales como seres humanos y cobayas, contiene enzimas que son capaces de metabolizar los agentes farmacéuticos activos que pasan a través del estrato córneo. El proceso metabólico que se produce en la piel de mamíferos, tales como seres humanos, se puede usar para administrar cantidades farmacéuticamente eficaces de  $\Delta^9$ -THC a un mamífero con necesidad del mismo. En el presente documento se describen profármacos de  $\Delta^9$ -THC que se puede administrar por vía transdérmica a un mamífero, tal como un ser humano, de modo que el producto metabólico que resulta de metabolismo en la piel es  $\Delta^9$ -THC que está disponible por vía sistémica para el tratamiento de una afección médica, como dolor, náuseas o estimulación del apetito. En el presente documento también se describen composiciones que comprenden profármacos de  $\Delta^9$ -THC adecuados para la administración transdérmica a un mamífero con necesidad del mismo y métodos de uso de profármacos  $\Delta^9$ -THC.

50

55

60

65

Por lo tanto, se produciría un avance significativo en la técnica si se pudiera desarrollar un profármaco de  $\Delta^9$ -THC capaz de administración transdérmica, composiciones adecuadas para administración transdérmica que comprenden profármacos de  $\Delta^9$ -THC y métodos de uso de profármacos de  $\Delta^9$ -THC mediante el cual el producto metabólico resultante fuera  $\Delta^9$ -THC que está disponible por vía sistémica para un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz.

Además, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía sistémica mediante otros medios, incluyen: administración oral, bucal, sublingual, inyección, rectal, vaginal e intranasal. El proceso metabólico que se produce en los mamíferos, tales como seres humanos, también se puede usar para administrar cantidades farmacéuticamente eficaces de  $\Delta^9$ -THC a la circulación sistémica de un mamífero con necesidad del mismo. En el presente documento se describen profármacos de  $\Delta^9$ -THC que se pueden administrar a un mamífero, tal como un ser humano, de modo que el producto metabólico que resulta del metabolismo en la piel es  $\Delta^9$ -THC 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  $\Delta^9$ -THC adecuados para la administración a un mamífero con necesidad del mismo y métodos de uso de profármacos de  $\Delta^9$ -THC.

Por lo tanto, se produciría un avance significativo en la técnica si se pudiera desarrollar un profármaco de  $\Delta^9$ -THC 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 la administración de profármacos de  $\Delta^9$ -THC; y métodos de uso de profármacos de  $\Delta^9$ -THC mediante los cuales el producto metabólico resultante fuera  $\Delta^9$ -THC que está disponible por vía sistémica para un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz.

Además de los beneficios del  $\Delta^9$ -THC administrado por vía sistémica que se han analizado anteriormente, se ha encontrado que los cannabinoides, incluyendo  $\Delta^9$ -THC, tienen beneficios localizados a partir de la administración tópica. Por ejemplo, se ha encontrado que los cannabinoides administrados por vía tópica 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 post-herpética, culebrillas (herpes zóster), quemaduras, queratosis actínica, llagas y úlceras en la cavidad oral, dolor post-episiotomía, psoriasis, prurito, dermatitis por contacto, eczema, dermatitis herpetiforme bullosa, dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo, eritema multiforme grave (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis seborreica y artritis psoriática. Además, se ha encontrado que los cannabinoides administrados por vía tópica son útiles para aliviar el dolor y otras afecciones asociadas con tejidos más profundos, tales como dolor neuropático periférico, que incluyen, pero no se limitan al dolor neuropático periférico asociado a neuropatía diabética, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, gota, condrocalcinosis, dolor de articulaciones secundario por dismenorrea, fibromialgia, dolor musculoesquelético, complicaciones postoperatorias neuropáticas, polimiositis, tenosinovitis aguda no específica, bursitis, epicondilitis, osteoartritis post-traumática, sinovitis, y artritis reumatoide juvenil. Cuando los cannabinoides se administran por vía tópica para tratar el dolor y otras afecciones asociadas con tejidos más profundos, que incluyen el dolor neuropático periférico, puede ser útil la coadministración de cannabinoides por vía sistémica.

Para conseguir estos beneficios locales, es ventajoso que  $\Delta^9$ -THC o un profármaco del mismo penetre en el estrato córneo pero que no se absorba por vía sistémica. En tal caso, el  $\Delta^9$ -THC se concentrarían la piel y/o unidad pilosebáceas, maximizando de este modo su efecto local. El efecto localizado no solamente aumenta el beneficio terapéutico potencial, sino que también disminuye la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios asociados a la administración de cannabinoides porque la cantidad de compuesto activo en circulación en el paciente se minimiza. El  $\Delta^9$ -THC se puede incorporar en un profármaco con un resto activo que mejoraría el aspecto y/o hidratación de la piel.

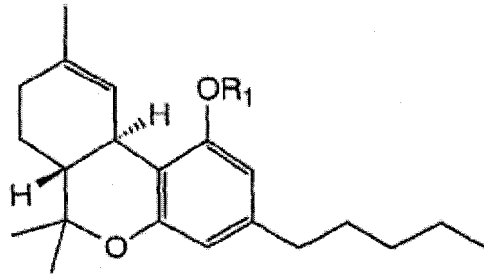
Por lo tanto, se produciría una ventaja significativa en la técnica con el desarrollo de un profármaco de  $\Delta^9$ -THC capaz de administración tópica, de modo que penetre en la capa externa de la piel pero no se absorba en circulación; composiciones adecuadas para administración tópica que comprenden profármacos de  $\Delta^9$ -THC y métodos de uso de profármacos de  $\Delta^9$ -THC mediante los cuales el producto metabólico resultante fuera  $\Delta^9$ -THC que está disponible en el sitio de administración de en un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz pero no se absorbe por vía sistémica.

En el presente documento se describen profármacos de  $\Delta^9$ -THC, métodos para preparar profármacos de  $\Delta^9$ -THC, composiciones que comprenden profármacos de  $\Delta^9$ -THC y métodos para usar los profármacos de  $\Delta^9$ -THC.

## Sumario

La invención se puede definir con las reivindicaciones adjuntas.

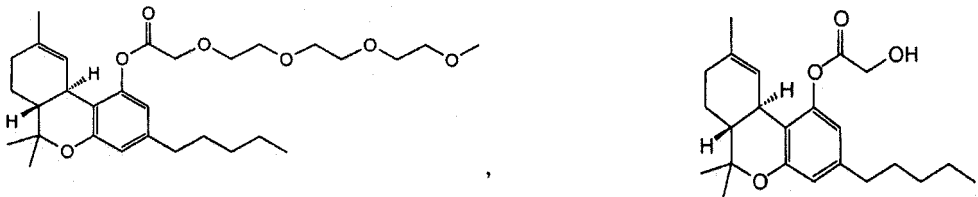
Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en un éster pegilado, un éster hidroxilado, un éster hidroxilado ramificado, y un éster pegilado mixto del ácido oxálico.

5

El compuesto mencionado anteriormente se puede seleccionar entre el grupo que consiste en:

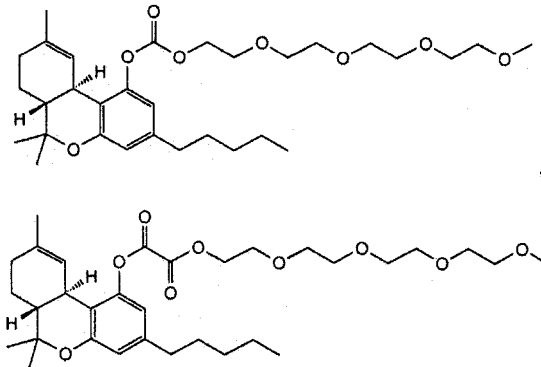


10



15

y



20

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) el compuesto mencionado anteriormente; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto mencionado anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección médica en un mamífero seleccionada entre el grupo que consiste en: anorexia, náuseas, vómitos, dolor, síndrome de debilitamiento, debilitamiento por VIH, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, trastornos por consumo de alcohol, antitumoral, esclerosis lateral

5  
10  
15

amiotrófica, glioblastoma multiforme, glioma, aumento de la presión intraocular, glaucoma, trastornos por consumo de cannabis, síndrome de Tourette, distonía, esclerosis múltiple, trastornos inflamatorios del intestino, artritis, dermatitis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, efectos antiinflamatorios, anticonvulsivos, antipsicóticos, antioxidantes, neuroprotectores, anticáncer, inmunomoduladores, dolor neuropático periférico, dolor neuropático asociado a neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, culebrillas (herpes zóster), quemaduras, queratosis actínica, llagas y úlceras en la cavidad oral, dolor post-episiotomía, psoriasis, prurito, dermatitis por contacto, eczema, dermatitis herpetiforme bullosa, dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo, eritema multiforme grave (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis seborreica, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, condrocalcinosis, dolor de articulaciones secundario por dismenorrea, fibromialgia, dolor musculoesquelético, complicaciones postoperatorias neuropáticas, polimiositis, tenosinovitis aguda no específica, bursitis, epicondilitis, osteoartritis post-traumática, sinovitis, y artritis reumatoide juvenil, en la que el compuesto se administra mediante una vía transdérmica.

En un aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto mencionado anteriormente para la preparación de un medicamento para administración a un mamífero que comprende las etapas de: (a) combinar el compuesto mencionado anteriormente 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, en la que la composición farmacéutica se administra mediante una vía transdérmica.

20

## 25 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es una representación del perfil de permeación representativo de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $n = 2$ ), ALL00120 ( $n = 3$ ), ALL00121 ( $n = 2$ ) y ALL00123 ( $n = 3$ ) con una solución donante de PG:etanol:H<sub>2</sub>O a 2,36:1,18:1, en el que "n" es el número de muestras sometidas a ensayo.

30

La Figura 2 es una representación del perfil de permeación representativo de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $n = 2$ ), ALL00121 ( $n = 2$ ) y ALL00123 ( $n = 3$ ) con formulación de gel, en el que "n" es el número de muestras sometidas a ensayo.

35

La Figura 3 es una representación del perfil de permeación representativo de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $n = 2$ ), ALL00122 ( $n = 2$ ), y ALL00124 ( $n = 2$ ) con una solución donante de PG:etanol:H<sub>2</sub>O a pH = 5,5 a 2,36:1,18:1, en el que "n" es el número de muestras sometidas a ensayo.

40

La Figura 4 es una representación del perfil de permeación representativo de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $n = 3$ ), ALL00124 ( $n = 2$ ), y ALL00125 ( $n = 3$ ) con una solución donante de PG:etanol:H<sub>2</sub>O a pH = 5,5 a 2,36:1,18:1, en el que "n" es el número de muestras sometidas a ensayo.

45

La Figura 5 es una representación del perfil de permeación representativo de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $n = 3$ ), ALL00153 ( $n = 3$ ), y ALL00154 ( $n = 1$ ) con formulación de gel, en el que "n" es el número de muestras sometidas a ensayo.

50

La Figura 6 es una representación del perfil de permeación representativo de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $n = 2$ ), ALL00117 ( $n = 3$ ), ALL00118 ( $n = 3$ ) y ALL00126 ( $n = 2$ ) con una solución donante de PG:H<sub>2</sub>O:IPM a 90:8:2, en el que "n" es el número de muestras sometidas a ensayo.

55

La Figura 7 es una representación del perfil de permeación representativo de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $n = 1$ ), ALL00129 ( $n = 3$ ), y ALL00138 ( $n = 2$ ) con una solución donante de PG:H<sub>2</sub>O:IPM a 90:8:2, en el que "n" es el número de muestras sometidas a ensayo.

60

La Figura 8 es una representación del perfil de permeación representativo de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $n = 2$ ), ALL00127 ( $n = 3$ ), ALL00134 ( $n = 3$ ), y ALL00144 ( $n = 2$ ) con una solución donante de PG:H<sub>2</sub>O:IPM a 90:8:2, en el que "n" es el número de muestras sometidas a ensayo.

65

La Figura 9 es una representación del perfil de permeación representativo de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $n = 2$ ) y ALL00153 ( $n = 3$ ) en una solución donante de PG:H<sub>2</sub>O:IPM a 90:8:2, en el que "n" es el número de muestras sometidas a ensayo.

La Figura 10 es una tabla de valores de Log P de profármacos de  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol y  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol. Los valores de Log P representan el coeficiente de reparto de agua/octanol y se calculan con la versión 10.02 de ChemSketch (Advanced Chemistry Development; Toronto, Ontario, Canadá).

## Descripción

Los títulos usados en toda la presente divulgación se proporcionan solamente por conveniencia y no se deben interpretar como limitantes de las reivindicaciones en modo alguno. Las realizaciones ilustradas en virtud de cualquier título se pueden combinar con realizaciones ilustradas en virtud de cualquier otro título.

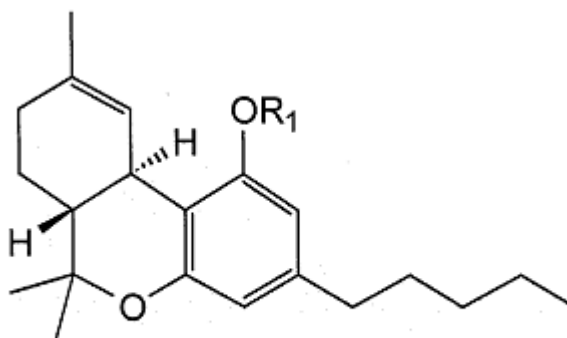
Los compuestos que se describen en el presente documento incluyen profármacos farmacéuticamente aceptables de  $\Delta^9$ -THC. Una realización que se describe en el presente documento incluye profármacos farmacéuticamente aceptables de  $\Delta^9$ -THC que son adecuados para la administración transdérmica y se metabolizan a  $\Delta^9$ -THC. También se desvelan profármacos farmacéuticamente aceptables de  $\Delta^9$ -THC que son adecuados para cualquier vía de administración. Los profármacos farmacéuticamente aceptables de  $\Delta^9$ -THC pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración a un mamífero tal como en forma de una base libre, ácido libre, sal, éster, hidrato, anhidrato, amida, enantiómero, isómero, tautómero, polimorfo, derivado, o similares, con la condición de que la base libre, sal, éster, hidrato, anhidrato, amida, enantiómero, isómero, isómero, o cualquier otro derivado farmacológicamente adecuado sea terapéuticamente activo o experimente conversión dentro o fuera del organismo con respecto a una forma terapéuticamente activa de  $\Delta^9$ -THC.

En el presente documento se describen composiciones que comprenden al menos un profármaco farmacéuticamente aceptable de  $\Delta^9$ -THC. Los profármacos farmacéuticamente aceptables de  $\Delta^9$ -THC pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración a un mamífero tal como en forma de una base libre, ácido libre, sal, éster, hidrato, anhidrato, amida, enantiómero, isómero, tautómero, polimorfo, derivado, o similares, con la condición de que la base libre, sal, éster, hidrato, anhidrato, amida, enantiómero, isómero, isómero, o cualquier otro derivado farmacológicamente adecuado sea terapéuticamente activo o experimente conversión dentro o fuera del organismo con respecto a una forma terapéuticamente activa de  $\Delta^9$ -THC.

Las composiciones que se describen en el presente documento incluyen las que son adecuadas para administración transdérmica, oral, bucal, sublingual, inyectable, folicular, tópica, nasal, ocular, rectal o vaginal de profármacos de  $\Delta^9$ -THC. Las composiciones que se describen en el presente documento incluyen opcionalmente un vehículo o medio de soporte para la administración transdérmica de un profármaco de  $\Delta^9$ -THC e incluyen opcionalmente disolventes, agentes espesantes, potenciadores de la penetración, agentes humectantes, lubricantes, emolientes, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un olor desagradable, fragancias, 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, a través de un proceso metabólico o de otro modo dentro del organismo del mamífero que recibe el compuesto, en su forma activa que tiene efectos médicos.

Se desvelan profármacos de  $\Delta^9$ -THC ilustrativos que incluyen los compuestos de Fórmula (I):



FÓRMULA I

en la que  $R_1$  está formado por un conector bio-inestable (por ejemplo éster, éster oxigenado, oxaéster, éster pegilado, éster hidroxilado, éster hidroxilado ramificado, monoéster del ácido succínico, éster pegilado mixto de ácido oxálico, éster de amino, éster de amino cíclico, éster de amino acilado, carbonato, carbonato oxigenado, oxacarbonato, carbonato pegilado, carbonato hidroxilado, carbonato hidroxilado ramificado, carbonato de aminoalquilo, carbonato de aminoalquilo cíclico, carbonato de aminoalquilo acilado, carbonato de hidroxycarbonilalquilo, carbamato, carbamato de alquilo, aminoalquil carbamato, aminoalquil carbamato acilado, aminoalquil carbamato cíclico, oxacarbamato, carbamato pegilado, carbamato hidroxilado, carbamato hidroxilado ramificado, hidroxycarbonilalquil carbamato, fosfato, difosfato, trifosfato u otra estructura de unión bio-inestable adecuada) y comprenden adicionalmente restos

que se pueden seleccionar para controlar la tasa y alcance de la absorción y del metabolismo, tal como absorción y metabolismo transdérmico. En el presente documento se desvelan varias opciones para R<sub>1</sub>. En el presente documento también se incluye el ácido libre, base libre, sal, éster, formas hidratadas, anhídras, amida, enantiómero, isómero, tautómero, polimorfo, o derivado de los mismos de los compuestos de Fórmula I.

5 Los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención son compuestos en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en un éster pegilado, un éster hidroxilado, un éster hidroxilado ramificado, y un éster pegilado mixto del ácido oxálico.

10 Las "sales farmacéuticamente aceptables", o "sales", incluyen la sal de un profármaco de  $\Delta^9$ -THC adecuado para administración a un mamífero e incluyen las 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, tal como lo observará una persona con una experiencia habitual en la materia, de que se pueden preparar otras sales farmacéuticamente aceptables de  $\Delta^9$ -THC y profármacos de  $\Delta^9$ -THC.

20 Se pueden preparar sales de adición de ácido a partir de las formas de base libre usando metodología convencional que implica la reacción de la base libre con un ácido adecuado. Algunos 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 cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares, as así como 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 simplemente ilustrativa, tal como lo observará una persona con una experiencia habitual en la materia, de que se pueden otros ácidos para crear sales farmacéuticamente aceptables of  $\Delta^9$ -THC y profármacos de  $\Delta^9$ -THC. Una sal de adición de ácido se puede reconvertir en la base libre por tratamiento con una base adecuada. Las sales básicas pueden ser sales de metales alcalinos, por ejemplo, sal de sodio.

En una realización, R<sub>1</sub> es un éster, tal como se reivindica. La preparación de ésteres de  $\Delta^9$ -THC implica la funcionalización del grupo hidroxilo que está presente dentro de la estructura molecular de  $\Delta^9$ -THC.

35 En otra realización, el éster de R<sub>1</sub> está oxigenado. En otra realización, R<sub>1</sub> es un éster oxigenado que es un oxaéster. En otra realización, R<sub>1</sub> es un oxaéster que está pegilado. En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es un oxaéster pegilado que puede tener 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. En una realización más, R<sub>1</sub> es un éster que está hidroxilado. En una realización más, R<sub>1</sub> es un éster hidroxilado ramificado.

45 Se desvela que R<sub>1</sub> puede ser un éster que es un éster de alquilo. R<sub>1</sub> puede ser un éster de alquilo que tiene 1 carbono en el 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.

50 Se desvela que R<sub>1</sub> puede ser un éster que es un éster de amino que tiene 1 grupo amino, 2 grupos amino, 3 grupos amino, 4 grupos amino y 5 grupos amino. R<sub>1</sub> puede ser un éster de amino que es éster de aminoalquilo. R<sub>1</sub> puede ser un éster de amino que es éster de amino cíclico. R<sub>1</sub> puede ser un éster de aminoalquilo que tiene 1 grupo amino, 2 grupos amino, 3 grupos amino, 4 grupos amino y 5 grupos amino y que tiene 1 carbono en el 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. R<sub>1</sub> puede ser un éster de amino que es un éster de amino acilado. R<sub>1</sub> puede ser un monoéster del ácido succínico. En una realización más, R<sub>1</sub> es un éster pegilado mixto de ácido oxálico.

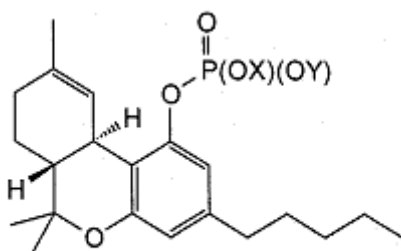
60 Se desvela que R<sub>1</sub> puede ser un carbamato. La preparación de carbamatos de  $\Delta^9$ -THC implica la funcionalización del grupo hidroxilo que está presente dentro de la estructura molecular de  $\Delta^9$ -THC. R<sub>1</sub> puede ser un carbamato que es un carbamato de alquilo. R<sub>1</sub> puede ser un carbamato de alquilo que tiene 1 carbono en el 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. R<sub>1</sub> puede ser un carbamato que es un carbamato de amino que tiene 1 grupo amino, 2 grupos amino, 3 grupos amino, 4 grupos amino y 5 grupos



amino. R<sub>1</sub> puede ser un carbamato de amino que es un carbamato de alquilamino. R<sub>1</sub> puede ser un carbamato de alquilamino que tiene 1 grupo amino, 2 grupos amino, 3 grupos amino, 4 grupos amino y 5 grupos amino y que tiene 1 independientemente carbono en el 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. R<sub>1</sub> puede ser un aminoalquil carbamato cíclico. R<sub>1</sub> puede ser un carbamato que está oxigenado. R<sub>1</sub> puede ser un carbamato oxigenado que es un oxacarbamato. R<sub>1</sub> puede ser un oxacarbamato que está pegilado. R<sub>1</sub> puede ser un oxacarbamato pegilado que puede tener 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. R<sub>1</sub> puede ser un carbamato que está hidroxilado. R<sub>1</sub> puede ser un carbamato hidroxilado ramificado. R<sub>1</sub> puede ser un carbamato de hidroxicarbonilo.

Se desvela que R<sub>1</sub> puede ser un carbonato. La preparación de carbonatos de  $\Delta^9$ -THC implica la funcionalización del grupo hidroxilo que está presente dentro de la estructura molecular de  $\Delta^9$ -THC. El carbonato de R<sub>1</sub> puede estar oxigenado. R<sub>1</sub> puede ser un carbonato oxigenado que es un oxacarbonato. R<sub>1</sub> puede ser un oxacarbonato que está pegilado. R<sub>1</sub> puede ser un oxacarbonato pegilado que puede tener 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. R<sub>1</sub> puede ser un carbonato que está hidroxilado. R<sub>1</sub> puede ser un carbonato que está hidroxilado. R<sub>1</sub> puede ser un carbonato hidroxilado ramificado. R<sub>1</sub> puede ser un carbonato de hidroxicarbonilo. R<sub>1</sub> puede ser un carbonato que es un carbonato de amino que tiene 1 grupo amino, 2 grupos amino, 3 grupos amino, 4 grupos amino y 5 grupos amino. R<sub>1</sub> puede ser carbonatos de amino que son carbonatos de alquilamino. R<sub>1</sub> puede ser un carbonato de aminoalquilo que tiene 1 grupo amino, 2 grupos amino, 3 grupos amino, 4 grupos amino y 5 grupos amino y que tiene 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.

Se desvela que R<sub>1</sub> puede ser un fosfato. La preparación de fosfatos de  $\Delta^9$ -THC implica la funcionalización del grupo hidroxilo que está presente dentro de la estructura molecular de  $\Delta^9$ -THC. En este caso, el fosfato de  $\Delta^9$ -THC se aisló en forma de sal de amonio. Sin embargo, los expertos de la materia pueden convertir el fosfato de  $\Delta^9$ -THC en una sal de una amina farmacéuticamente aceptable. Además, los expertos una materia pueden preparar sales con una proporción diferente de fosfato:amina. Como se ilustra en la estructura que sigue a continuación, el fosfato de  $\Delta^9$ -THC tendría una estructura de:



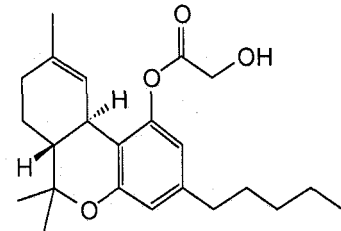
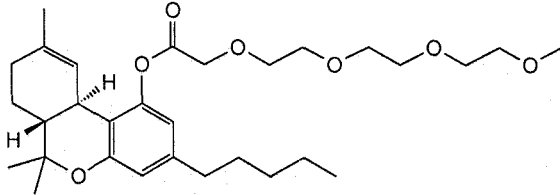
FÓRMULA II

en la que X e Y, pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan entre un grupo que consiste en: hidrógeno, cationes que forman sales que incluyen metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio); y cationes de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, aminas cuaternarizadas o protonadas, que incluyen alquilaminas, hidroxialquilaminas, monoaminas, diaminas y aminas de origen natural). Algunos ejemplos de tales bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen colina, betaína, cafeína, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfina, N-etilpiperidina, glucamina, hidrabamina, isopropilamina, metilglucamina, morfina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de benciltrimetilamonio, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS), N-(2-hidroxietil)piperidina, piperazina, glucosamina, arginina, lisina e histidina. X e Y pueden ser grupos sustituyentes

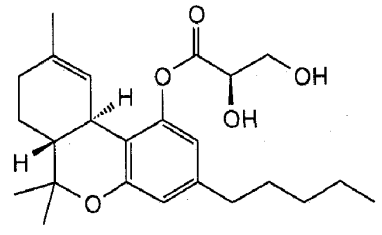
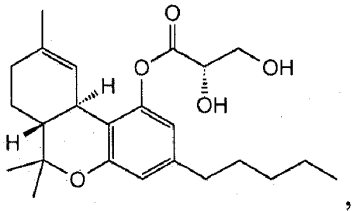
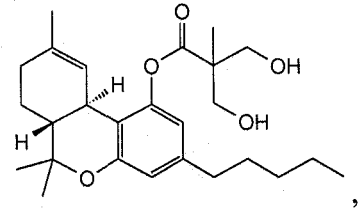
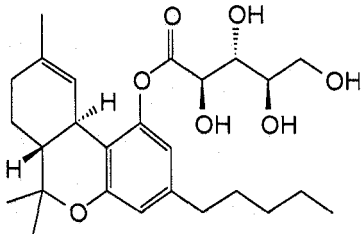
diferentes. X e Y pueden ser el mismo grupo sustituyente. Tanto X como Y pueden ser parte del mismo grupo funcional, tal como piperazina.

5 El fosfato se puede seleccionar entre un grupo que consiste en un difosfato y trifosfato. El compuesto puede ser la forma de sal del di o tri fosfato.

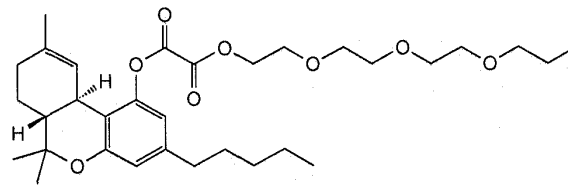
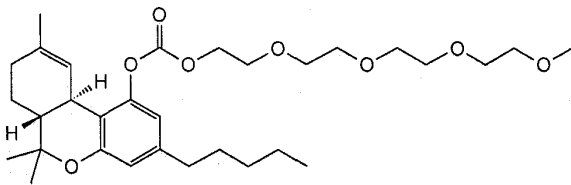
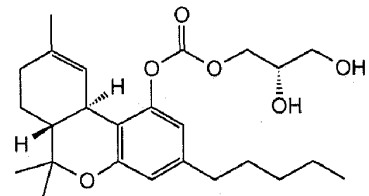
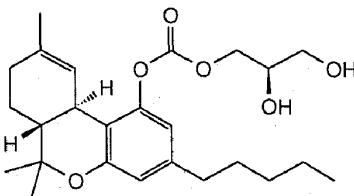
Algunas realizaciones adicionales de Fórmula I de acuerdo con la invención incluyen:



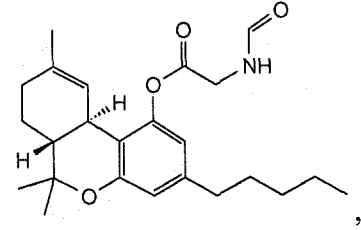
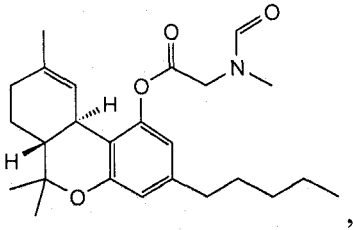
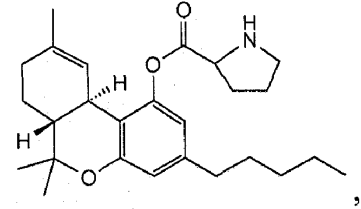
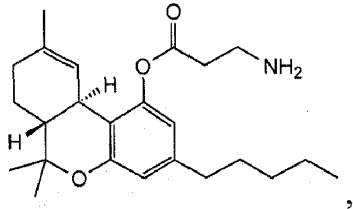
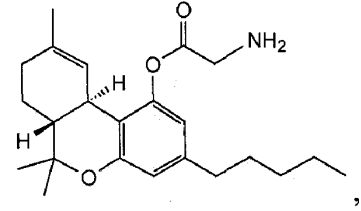
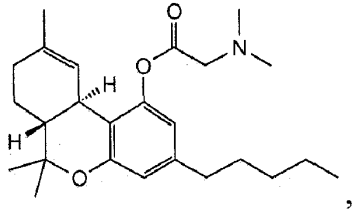
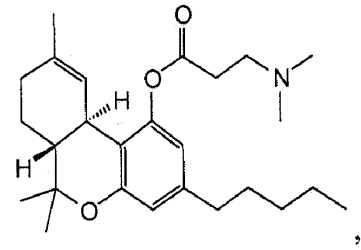
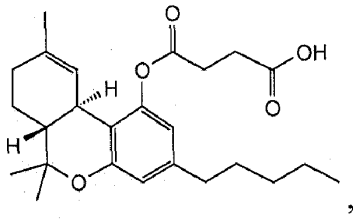
10



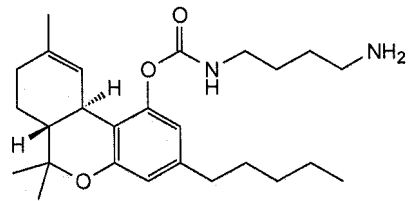
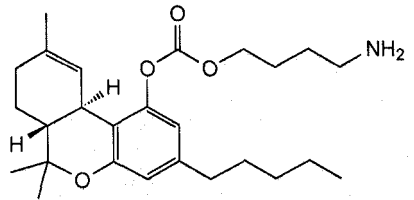
15



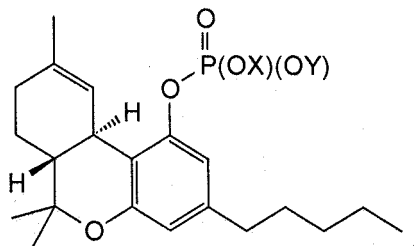
También se desvelan los siguientes compuestos:



5



y



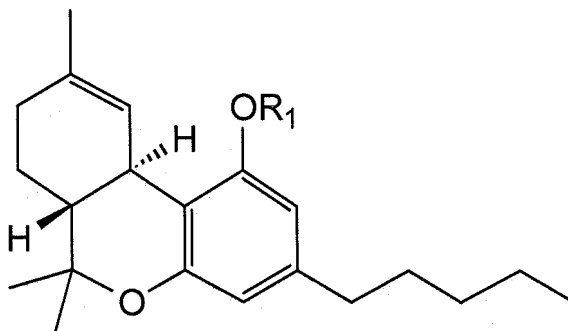
10

en la que X e Y se seleccionan entre un grupo que consiste en: hidrógeno, cationes que forman sales que incluyen

metales alcalinos, metales alcalinotérreos, y cationes de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden:

- 5 (a) un profármaco de  $\Delta^9$ -THC seleccionado entre el grupo que consiste en:



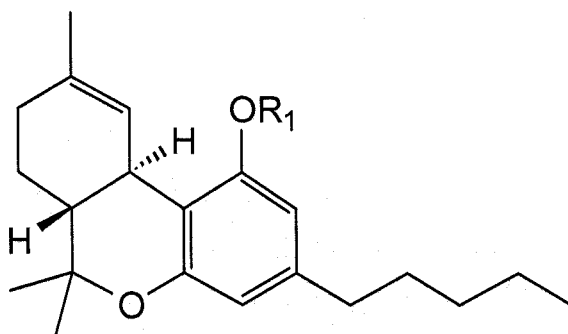
- 10 en el que R<sub>1</sub> se selecciona entre éster, éster oxigenado, oxaéster, éster pegilado, éster hidroxilado, éster hidroxilado ramificado, monoéster del ácido succínico, éster pegilado mixto de ácido oxálico, éster de amino, éster de amino cíclico, éster de amino acilado, carbonato, carbonato oxigenado, oxacarbonato, carbonato pegilado, carbonato hidroxilado, carbonato hidroxilado ramificado, carbonato de aminoalquilo, carbonato de aminoalquilo cíclico, carbonato de aminoalquilo acilado, carbonato de hidroxicarbonilalquilo, carbamato, carbamato de alquilo, aminoalquil carbamato, aminoalquil carbamato acilado, aminoalquil carbamato cíclico, oxacarbamato, carbamato pegilado, carbamato hidroxilado, carbamato hidroxilado ramificado, hidroxicarbonilalquil carbamato, dihidrogenofosfato, sal de fosfato de metal alcalino, sal de fosfato de metal alcalinotérreo, y sal de fosfato de base orgánica ; y

- 15 (b) un excipiente farmacéutico.

20

También se desvela un método para administrar un compuesto a un mamífero que comprende las etapas de:

- (a) combinar un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



25

- 30 en el que R<sub>1</sub> se selecciona entre éster, éster oxigenado, oxaéster, éster pegilado, éster hidroxilado, éster hidroxilado ramificado, monoéster del ácido succínico, éster pegilado mixto de ácido oxálico, éster de amino, éster de amino cíclico, éster de amino acilado, carbonato, carbonato oxigenado, oxacarbonato, carbonato pegilado, carbonato hidroxilado, carbonato hidroxilado ramificado, carbonato de aminoalquilo, carbonato de aminoalquilo cíclico, carbonato de aminoalquilo acilado, carbonato de hidroxicarbonilalquilo, carbamato, carbamato de alquilo, aminoalquil carbamato, aminoalquil carbamato acilado, aminoalquil carbamato cíclico, oxacarbamato, carbamato pegilado, carbamato hidroxilado, carbamato hidroxilado ramificado, hidroxicarbonilalquil carbamato, dihidrogenofosfato, sal de fosfato de metal alcalino, sal de fosfato de metal alcalinotérreo, y sal de fosfato de base orgánica; y  
35 con un excipiente farmacéutico para formar una composición farmacéutica;

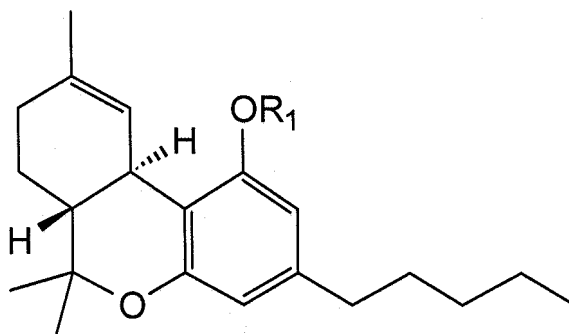
- (b) crear una forma de dosificación adecuada para administración a un mamífero de la composición farmacéutica; y

40

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

También se desvelan métodos de administración transdérmica de un profármaco de  $\Delta^9$ -THC a un mamífero que comprende las etapas de:

(a) seleccionar un profármaco de  $\Delta^9$ -THC entre el grupo que consiste en:

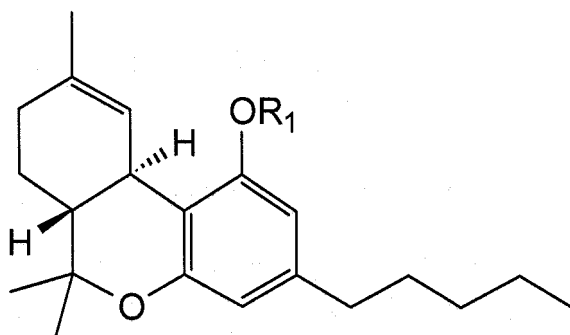


5 en el que  $R_1$  se selecciona entre éster, éster oxigenado, oxaéster, éster pegilado, éster hidroxilado, éster hidroxilado ramificado, monoéster del ácido succínico, éster pegilado mixto de ácido oxálico, éster de amino, éster de amino cíclico, éster de amino acilado, carbonato, carbonato oxigenado, oxacarbonato, carbonato pegilado, carbonato hidroxilado, carbonato hidroxilado ramificado, carbonato de aminoalquilo, carbonato de aminoalquilo cíclico, carbonato de aminoalquilo acilado, carbonato de hidroxycarbonilalquilo, carbamato, carbamato de alquilo, aminoalquil carbamato, aminoalquil carbamato acilado, aminoalquil carbamato cíclico, oxacarbamato, carbamato pegilado, carbamato hidroxilado, carbamato hidroxilado ramificado, hidroxycarbonilalquil carbamato, dihidrogenofosfato, sal de fosfato de metal alcalino, sal de fosfato de metal alcalinotérreo, y sal de fosfato de base orgánica; y

15 (b) combinar el profármaco de  $\Delta^9$ -THC 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.

20 También se desvela un método para el tratamiento de una afección médica en un mamífero que comprende las etapas de administrar un profármaco de  $\Delta^9$ -THC seleccionado entre el grupo que consiste en:



25 en el que  $R_1$  se selecciona entre éster, éster oxigenado, oxaéster, éster pegilado, éster hidroxilado, éster hidroxilado ramificado, monoéster del ácido succínico, éster pegilado mixto de ácido oxálico, éster de amino, éster de amino cíclico, éster de amino acilado, carbonato, carbonato oxigenado, oxacarbonato, carbonato pegilado, carbonato hidroxilado, carbonato hidroxilado ramificado, carbonato de aminoalquilo, carbonato de aminoalquilo cíclico, carbonato de aminoalquilo acilado, carbonato de hidroxycarbonilalquilo, carbamato, carbamato de alquilo, aminoalquil carbamato, aminoalquil carbamato acilado, aminoalquil carbamato cíclico, oxacarbamato, carbamato pegilado, carbamato hidroxilado, carbamato hidroxilado ramificado, hidroxycarbonilalquil carbamato, dihidrogenofosfato, sal de fosfato de metal alcalino, sal de fosfato de metal alcalinotérreo, y sal de fosfato de base orgánica; y

35 El profármaco de  $\Delta^9$ -THC resultante de Fórmula I puede ser más hidrófilo que  $\Delta^9$ -THC y por lo tanto más soluble en agua. Los valores del  $\log_{10}$  del coeficiente de reparto de agua/octanol ( $\log P$ ) para  $\Delta^9$ -THC y diversos profármacos de  $\Delta^9$ -THC se muestran en la Figura 10. Un profármaco de  $\Delta^9$ -THC puede tener un valor de  $\log P$  inferior al de  $\Delta^9$ -THC. Un profármaco de  $\Delta^9$ -THC puede tener un valor de  $\log P$  superior al de  $\Delta^9$ -THC. Un profármaco de  $\Delta^9$ -THC puede tener un valor de  $\log P$  que es aproximadamente igual al de  $\Delta^9$ -THC.

#### 40 Excipientes Farmacéuticos

Las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento pueden incluir, si se desea uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En el presente documento, el término "excipiente" se refiere a cualquier sustancia, que no es en sí mismo un agente terapéutico, usada como un medio de soporte o vehículo para

administración de un agente terapéutico a un sujeto o añadido a una composición farmacéutica, por ejemplo, para mejorar su manipulación o propiedades de almacenamiento o para permitir facilitar la formación de una dosis unitaria de la composición. Los excipientes incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, disolventes, agentes espesantes, potenciadores de la penetración, agentes humectantes, lubricantes, emolientes, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un olor desagradable, fragancias, y sustancias añadidas para mejorar el aspecto o textura de la composición. Cualquiera de tales excipientes se puede usar en cualquier forma de dosificación de acuerdo con la presente divulgación. La lista de excipientes mencionada anteriormente no pretende ser exhaustiva sino simplemente ilustrativa ya que una persona con una experiencia habitual en la materia reconocería que los excipientes adicionales se podrían usar para conseguir los objetivos deseados para la administración del profármaco de  $\Delta^9$ -THC.

Las composiciones de la divulgación que contienen excipientes se pueden preparar mediante cualquier técnica conocida por una persona con experiencia habitual en la técnica de farmacia, agentes farmacéuticos, administración de fármacos, farmacocinética, medicina u otra disciplina relacionada que comprende la mezcla de un excipiente con un fármaco o agente terapéutico.

En una realización, los profármacos de  $\Delta^9$ -THC que se describen en el presente documento se pueden combinar con un potenciador de la penetración. Algunos 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 oleílico y alcohol laurílico; 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; éter de polietilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurílico; polietilenglicol, propilenglicol; 2-(2-etoxietoxi)etanol; dietilenglicol monoetil éter; éteres de alquilarilo de óxido de polietileno; éteres de monometilo de óxido de polietileno; éteres de dimetilo de óxido de polietileno; dimetil sulfóxido; glicerol; acetato de etilo; éster acetoacético; N-alquilpirrolidona; y terpenos. Algunos potenciadores de la penetración adicionales adecuados para uso también se pueden encontrar en la Sol. de Pat. de Estados Unidos N° 10/032.163, publicada como documento de patente US 2002-0111377 A1, el 15 de agosto de 2002.

En una realización, los profármacos de  $\Delta^9$ -THC que se describen en el presente documento se pueden combinar con agentes espesantes (también conocidos como agentes de gelificación). El agente espesante usado en el presente documento puede incluir polímeros aniónicos tales como ácido poliacrílico (CARBOPOL® de Noveon, Inc., Cleveland, Ohio), carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa y similares, incluyendo derivados de polímeros de 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 emulgentes poliméricos de Pemulen®, y policarbófilos de Noveon®. Por lo general, algunos agentes espesantes, potenciadores y adyuvantes adicionales se pueden encontrar en Remington's The Science and Practice of Pharmacy así como en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, Arthur H. Kibbe ed. 2000. Los agentes espesantes o agentes gelificantes están presentes en una cantidad suficiente para proporcionar las propiedades reológicas deseadas de la composición. De forma ilustrativa, uno o más agentes espesantes o agentes gelificantes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente un 0,1 %, aproximadamente un 0,25 %, aproximadamente un 0,5 %, aproximadamente un 0,75 %, aproximadamente un 1 %, aproximadamente un 1,25 %, aproximadamente un 1,5 %, aproximadamente un 1,75 %, aproximadamente un 2,0 %, aproximadamente un 2,25 %, aproximadamente un 2,5 %, aproximadamente un 2,75 %, aproximadamente un 3,0 %, aproximadamente un 3,25 %, aproximadamente un 3,5 %, aproximadamente un 3,75 %, aproximadamente un 4,0 %, aproximadamente un 4,25 %, aproximadamente un 4,5 %, aproximadamente un 4,75 %, aproximadamente un 5,0 %, aproximadamente un 5,25 %, aproximadamente un 5,5 %, aproximadamente un 5,75 %, aproximadamente un 6,0 %, aproximadamente un 6,25 %, aproximadamente un 6,5 %, aproximadamente un 6,75 %, aproximadamente un 7,0 %, aproximadamente un 7,25 %, aproximadamente un 7,5 %, aproximadamente un 7,75 %, aproximadamente un 8,0 %, aproximadamente un 8,25 %, aproximadamente un 8,5 %, aproximadamente un 8,75 %, aproximadamente un 9,0 %, aproximadamente un 9,25 %, aproximadamente un 9,5 %, aproximadamente un 9,75 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 10,5 %, aproximadamente un 11 %, aproximadamente un 11,5 %, aproximadamente un 12 %, aproximadamente un 12,5 %, aproximadamente un 13 %, aproximadamente un 13,5 %, aproximadamente un 14 %, aproximadamente un 14,5 % o aproximadamente un 15 %.

En una realización, un agente de neutralización está opcionalmente presente para ayudar en la formación de un gel. Algunos agentes de neutralización 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-hidroxi metil-1,3 propanodiol), aminometil propanol (AMP), tetrahidroxipropil etilendiamina, diisopropanolamina, Etomeen C-25 (Armac Industrial Division), Di-2 (etilhexil) amina (BASF-Wyandotte Corp., Intermediate Chemicals Division), triamilamina, Jeffamina D-1000 (Jefferson Chemical Co.), b-Dimetilaminopropionitrilo (American Cyanamid Co.), Armeen CD (Armac Industrial Division), Alamina 7D (Henkel Corporation), dodecilamina y morfolina. El agente de neutralización está presente en una cantidad suficiente para formar un gel que es adecuado para el 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

$\Delta^9$ -THC, opcionalmente un agente potenciador de la penetración, un agente 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, que comprende adicionalmente hidróxido sódico o trietanolamina o hidróxido potásico, o una combinación de los mismos, en una cantidad suficiente, como se conoce en la técnica, para ayudar al agente descalificación a formar un gel.

5 En una realización, se usa una solución de hidróxido sódico, tal como, por ejemplo, solución de hidróxido sódico 0,1 N, solución de hidróxido sódico 0,2 N, solución de hidróxido sódico 0,5 N, solución de hidróxido sódico 1,0 N, solución de hidróxido sódico 1,5 N, solución de hidróxido sódico 2,0 N, o cualquier otra solución adecuada para proporcionar una cantidad suficiente del hidróxido sódico a la composición. En una realización, la composición  
10 comprende de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % de hidróxido sódico 0,1 N.

Algunas realizaciones adicionales incluyen las siguientes composiciones:

Formulación de gel usada con parches (18 mg/ml de  $\Delta^9$ -THC o profármaco de  $\Delta^9$ -THC)

15

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 basado en peso de otros tres componentes

Formulación de gel usada para frotar en la piel

20

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 %	$\Delta^9$ -THC o profármaco de $\Delta^9$ -THC
0,9 %	Carbopol 980®, NF
0,5 %	miristato de isopropilo, USP/NF

Formulación de gel

25

78,1 %	etanol absoluto, USP/NF
15,3 %	agua estéril para inyección, USP
1,5 %	trietanolamina, NF
3,5 %	$\Delta^9$ -THC o profármaco de $\Delta^9$ -THC
1,0 %	Carbopol 980®, NF
0,6 %	miristato de isopropilo, USP/NF

Formulación de gel

25

91,75-82,75 %	etanol absoluto, USP/NF propilenglicol al 5,0 %, USP
1-10 %	$\Delta^9$ -THC o profármaco de $\Delta^9$ -THC
1,25 %	polioxietileno (15) cocoalquilaminas (Etomeen® C/25)
0,5 %	Carbopol 980®, NF
0,5 %	miristato de isopropilo, USP/NF

Las composiciones que se describen en el presente documento comprenden opcionalmente una o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Los ejemplos no limitantes de tensioactivos que se pueden usar como agentes humectantes en composiciones de la divulgación incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio, sulfosuccinato sódico de dioctilo, polioxietileno alquilfenil éteres, por ejemplo nonoxinol 9, nonoxinol 10, y octoxinol 9, poloxámeros (copolímeros de bloque de polioxietileno y polioxipropileno), glicéridos y aceites de ácido graso de polioxietileno, por ejemplo mono- y diglicéridos de ácido caprílico/cáprico polioxietilenado (8) (por ejemplo Labrasol™ de Gattefosse), aceite de ricino polioxietilenado (35) y aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado (40); éteres de alquilo polioxietilenado, por ejemplo éter de cetosteárido polioxietilenado (20), ésteres de ácido graso polioxietilenado, por ejemplo estearato de polioxietileno (40), ésteres de sorbitán polioxietilenados, por ejemplo polisorbato 20 y polisorbato 80 (por ejemplo, Tween™ 80 de ICI), ésteres de ácido graso y propilenglicol, por ejemplo laurato de propilenglicol (por ejemplo Lauroglicol™ de Gattefosse), lauril sulfato sódico, ácidos grasos sales de los mismos, por ejemplo ácido oleico, oleato sódico y oleato de trietanolamina, ésteres de ácido graso y glicerilo, por ejemplo monoestearato de glicerilo, ésteres de sorbitán, por ejemplo monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y monoestearato de sorbitán, tiloxapol, y mezclas de los mismos. Tales agentes humectantes, si estuvieran presentes, constituyen en total de aproximadamente un 0,25 % a aproximadamente un 15 %, de aproximadamente un 0,4 % a aproximadamente un 10 %, o de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 5 %, del peso total de la composición. De forma ilustrativa, uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente un 0,25 %,   
30  
35  
40  
45

aproximadamente un 0,5 %, aproximadamente un 0,75 %, aproximadamente un 1 %, aproximadamente un 1,25 %, aproximadamente un 1,5 %, aproximadamente un 1,75 %, aproximadamente un 2,0 %, aproximadamente un 2,25 %, aproximadamente un 2,5 %, aproximadamente un 2,75 %, aproximadamente un 3,0 %, aproximadamente un 3,25 %, aproximadamente un 3,5 %, aproximadamente un 3,75 %, aproximadamente un 4,0 %, aproximadamente un 4,25 %, 5 aproximadamente un 4,5 %, aproximadamente un 4,75 %, aproximadamente un 5,0 %, aproximadamente un 5,25 %, aproximadamente un 5,5 %, aproximadamente un 5,75 %, aproximadamente un 6,0 %, aproximadamente un 6,25 %, aproximadamente un 6,5 %, aproximadamente un 6,75 %, aproximadamente un 7,0 %, aproximadamente un 7,25 %, aproximadamente un 7,5 %, aproximadamente un 7,75 %, aproximadamente un 8,0 %, aproximadamente un 8,25 %, aproximadamente un 8,5 %, aproximadamente un 8,75 %, aproximadamente un 9,0 %, aproximadamente un 9,25 %, 10 aproximadamente un 9,5 %, aproximadamente un 9,75 % o aproximadamente un 10 %.

Las composiciones que se describen en el presente documento comprenden opcionalmente uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables (que incluyen agentes antiadherentes y/o sustancias de deslizamiento) como excipientes. Algunos lubricantes adecuados incluyen, ya sea de forma individual o en combinación, behapato de glicerilo (por ejemplo, Compritol™ 888); ácido esteárico y sales del mismo, que incluyen estearatos de magnesio (estearato de magnesio), calcio y sodio; aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo, Sterotex™); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzoato sódico; acetato sódico; fumarato sódico; cloruro sódico; DL-leucina; PEG (por ejemplo, Carbowax™ 4000 y Carbowax™ 6000); oleato sódico; lauril sulfato sódico; y lauril sulfato de magnesio. Tales lubricantes, si estuvieran presentes, constituyen en total de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 8 %, o de aproximadamente un 0,25 % a aproximadamente un 5 %, del peso total de la composición. De forma ilustrativa, uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente un 0,1 %, aproximadamente un 0,2 %, aproximadamente un 0,3 %, aproximadamente un 0,4 %, aproximadamente un 0,5 %, aproximadamente un 0,6 %, aproximadamente un 0,7 %, aproximadamente un 0,8 %, aproximadamente un 0,9 %, 25 aproximadamente un 1,0 %, aproximadamente un 1,1 %, aproximadamente un 1,2 %, aproximadamente un 1,3 %, aproximadamente un 1,4 %, aproximadamente un 1,5 %, aproximadamente un 1,6 %, aproximadamente un 1,7 %, aproximadamente un 1,8 %, aproximadamente un 1,9 %, aproximadamente un 2,0 %, aproximadamente un 2,1 %, aproximadamente un 2,2 %, aproximadamente un 2,3 %, aproximadamente un 2,4 %, aproximadamente un 2,5 %, aproximadamente un 2,6 %, aproximadamente un 2,7 %, aproximadamente un 2,8 %, aproximadamente un 2,9 %, 30 aproximadamente un 3,0 %, aproximadamente un 3,1 %, aproximadamente un 3,2 %, aproximadamente un 3,3 %, aproximadamente un 3,4 %, aproximadamente un 3,5 %, aproximadamente un 3,6 %, aproximadamente un 3,7 %, aproximadamente un 3,8 %, aproximadamente un 3,9 %, aproximadamente un 4,0 %, aproximadamente un 4,1 %, aproximadamente un 4,2 %, aproximadamente un 4,3 %, aproximadamente un 4,4 %, aproximadamente un 4,5 %, aproximadamente un 4,6 %, aproximadamente un 4,7 %, aproximadamente un 4,8 %, aproximadamente un 4,9 %, 35 aproximadamente un 5,0 %, aproximadamente un 5,1 %, aproximadamente un 5,2 %, aproximadamente un 5,3 %, aproximadamente un 5,4 %, aproximadamente un 5,5 %, aproximadamente un 5,6 %, aproximadamente un 5,7 %, aproximadamente un 5,8 %, aproximadamente un 5,9 %, aproximadamente un 6,0 %, aproximadamente un 6,1 %, aproximadamente un 6,2 %, aproximadamente un 6,3 %, aproximadamente un 6,4 %, aproximadamente un 6,5 %, aproximadamente un 6,6 %, aproximadamente un 6,7 %, aproximadamente un 6,8 %, aproximadamente un 6,9 %, 40 aproximadamente un 7,0 %, aproximadamente un 7,1 %, aproximadamente un 7,2 %, aproximadamente un 7,3 %, aproximadamente un 7,4 %, aproximadamente un 7,5 %, aproximadamente un 7,6 %, aproximadamente un 7,7 %, aproximadamente un 7,8 %, aproximadamente un 7,9 %, aproximadamente un 8,0 %, aproximadamente un 8,1 %, aproximadamente un 8,2 %, aproximadamente un 8,3 %, aproximadamente un 8,4 %, aproximadamente un 8,5 %, aproximadamente un 8,6 %, aproximadamente un 8,7 %, aproximadamente un 8,8 %, aproximadamente un 8,9 %, 45 aproximadamente un 9,0 %, aproximadamente un 9,1 %, aproximadamente un 9,2 %, aproximadamente un 9,3 %, aproximadamente un 9,4 %, aproximadamente un 9,5 %, aproximadamente un 9,6 %, aproximadamente un 9,7 %, aproximadamente un 9,8 %, aproximadamente un 9,9 % o aproximadamente un 10,0 %.

En otra realización, las composiciones que se describen en el presente documento comprenden opcionalmente un agente emoliente. Algunos emolientes ilustrativos incluyen aceite mineral, mezclas de aceite mineral y alcoholes de lanolina, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, vaselina, alcoholes de vaselina y lanolina, cera de ésteres de cetilo, colesterol, glicerina, monoestearato de glicerilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lecitina, caproato de alilo, extracto de *Althea Officinalis*, alcohol araquidílico, argobasa EUC, dicaprilato/dicaprato de butilenglicol, goma arábica, alantoína, carragenano, cetil dimeticona, ciclometicona, succinato de dietilo, behenato de dihidroabietilo, adipato de dioctilo, laurato de etilo, palmitato de etilo, estearato de etilo, laurato de isoamilo, octanoato, PEG-75 lanolina, laurato de sorbitán, aceite de nuez, aceite de germen de trigo, almendra super refinada, sésamo super refinado, semilla de soja super refinada, palmitato de octilo, triglicérido caprílico/cáprico y cocoato de glicerilo. Un agente emoliente, si estuviera presente, está presente en las composiciones que se describen en el presente documento en una cantidad de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 30 %, de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 25 %, o de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 15 %, en peso. De forma ilustrativa, uno o más agentes emolientes están presentes en una cantidad total de aproximadamente un 1 %, aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 3 %, aproximadamente un 4 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 6 %, aproximadamente un 7 %, aproximadamente un 8 %, aproximadamente un 9 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 11 %, aproximadamente un 12 %, aproximadamente un 13 %, 65 aproximadamente un 14 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 16 %, aproximadamente un 17 %, aproximadamente un 18 %, aproximadamente un 19 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 21 %, aproximadamente un 22 %, aproximadamente un 23 %, aproximadamente un 24 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 26 %, aproximadamente un 27 %, aproximadamente un 28 %, aproximadamente un 29 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 31 %, aproximadamente un 32 %, aproximadamente un 33 %, aproximadamente un 34 %, aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 36 %, aproximadamente un 37 %, aproximadamente un 38 %, aproximadamente un 39 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 41 %, aproximadamente un 42 %, aproximadamente un 43 %, aproximadamente un 44 %, aproximadamente un 45 %, aproximadamente un 46 %, aproximadamente un 47 %, aproximadamente un 48 %, aproximadamente un 49 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 51 %, aproximadamente un 52 %, aproximadamente un 53 %, aproximadamente un 54 %, aproximadamente un 55 %, aproximadamente un 56 %, aproximadamente un 57 %, aproximadamente un 58 %, aproximadamente un 59 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 61 %, aproximadamente un 62 %, aproximadamente un 63 %, aproximadamente un 64 %, aproximadamente un 65 %, aproximadamente un 66 %, aproximadamente un 67 %, aproximadamente un 68 %, aproximadamente un 69 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 71 %, aproximadamente un 72 %, aproximadamente un 73 %, aproximadamente un 74 %, aproximadamente un 75 %, aproximadamente un 76 %, aproximadamente un 77 %, aproximadamente un 78 %, aproximadamente un 79 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 %, aproximadamente un 99 % o aproximadamente un 100 %.



aproximadamente un 22 %, aproximadamente un 23 %, aproximadamente un 24 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 26 %, aproximadamente un 27 %, aproximadamente un 28 %, aproximadamente un 29 %, o aproximadamente un 30 %, en peso.

5 En una realización, una composición comprende un conservante antimicrobiano. Algunos conservantes antimicrobianos incluyen ácidos, que incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoico, ácido fenólico, ácido sórbico, 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 potásico, propilparabeno, propionato sódico, o timerosal. El  
10 conservante antimicrobiano, si estuviera presente, está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 3 %, o de aproximadamente un 0,3 % a aproximadamente un 2 %, en peso, por ejemplo aproximadamente un 0,2 %, 0,4 %, 0,6 %, 0,8 %, 1 %, 1,2 %, 1,4 %, 1,6 %, 1,8 %, 2 %, 2,2 %, 2,4 %, 2,6 %, 2,8 %, 3,0 %, 3,2 %, 3,4 %, 3,6 %, 3,8 %, 4 %, 4,2 %, 4,4 %, 4,6 %, 4,8 %, o un 5 %.

15 Las composiciones que se describen en el presente documento comprenden opcionalmente uno o más agentes emulgentes. La expresión "agente emulgente" se refiere a una gente capaz de reducir la tensión superficial entre una fase no polar y polar e incluye compuestos que se definen en cualquier parte, agentes de "autoemulsión". Los agentes emulgentes adecuados pueden provenir de cualquier clase de agentes emulgentes farmacéuticamente  
20 aceptables que incluyen carbohidratos, proteínas, alcoholes de alto peso molecular, agentes humectantes, ceras y sólidos finamente divididos. El agente emulgente opcional, si estuviera presente, está presente en una composición en una cantidad total de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 15 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 12 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 %, o de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 5 % en peso de la composición. De forma ilustrativa, uno o más agentes emulgentes  
25 están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente un 1 %, aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 3 %, aproximadamente un 4 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 6 %, aproximadamente un 7 %, aproximadamente un 8 %, aproximadamente un 9 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 11 %, aproximadamente un 12 %, aproximadamente un 13 %, aproximadamente un 14 %, o aproximadamente un 15 %.

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

40 Las composiciones que se describen en el presente documento pueden comprender opcionalmente uno o más agentes aglutinantes. Los agentes aglutinantes pueden ser secos o húmedos. Los agentes aglutinantes secos pueden incluir carbohidratos simples y complejos (por ejemplo, sacarosa, glucosa, fructosa, maltosa, lactosa, maltodextrinas, almidón, almidones modificados, manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, y eritritol), celulosa, y derivados  
45 celulósicos (por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa, e hidroxietil celulosa). Los agentes aglutinantes pueden incluir polivinil pirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa, goma de xantano, goma de carragenano, goma de algarrobo, alginatos, y goma arábiga. Dependiendo del resultado deseado, una persona con experiencia habitual en la técnica de farmacia, agentes farmacéuticos, administración de fármacos, farmacocinética, medicina u otra disciplina relacionada que comprende  
50 la mezcla de un excipiente con un fármaco o agente terapéutico con una composición sería capaz de seleccionar el agente aglutinante apropiado y la concentración relativa del agente aglutinante.

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

En una realización más, las composiciones que se desvelan 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, una persona con experiencia habitual en la técnica de farmacia, agentes farmacéuticos, administración de fármacos, farmacocinética, medicina u otra disciplina  
60 relacionada que comprende la mezcla de un excipiente con un fármaco o agente terapéutico con una composición sería capaz de seleccionar el lubricante apropiado y la concentración relativa del lubricante.

65 Las composiciones que se describen en el presente documento también pueden comprender opcionalmente uno o

más potenciadores del sabor, tales como edulcorantes, que incluye aspartamo, acesulfamo potásico, sucralosa y sacarina o agentes de enmascaramiento del sabor, tales como agentes saborizantes. Dependiendo del resultado deseado, una persona con experiencia habitual en la técnica de farmacia, agentes farmacéuticos, administración de fármacos, farmacocinética, medicina u otra disciplina relacionada que comprende la mezcla de un excipiente con un fármaco o agente terapéutico con una composición sería capaz de seleccionar el potenciador del sabor o agente de enmascaramiento del sabor apropiados y la concentración relativa del potenciador del sabor o agente de enmascaramiento del sabor.

### Usos terapéuticos

En una realización, las composiciones que se desvelan en el presente documento comprenden uno o más profármacos de  $\Delta^9$ -THC en una calidad total entre aproximadamente un 0,1 % y aproximadamente un 95 % en peso de la composición, por ejemplo aproximadamente un 0,1 %, aproximadamente un 0,2 %, aproximadamente un 0,3 %, aproximadamente un 0,4 %, aproximadamente un 0,5 %, aproximadamente un 0,6 %, aproximadamente un 0,7 %, aproximadamente un 0,8 %, aproximadamente un 0,9 %, aproximadamente un 1 %, aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 3 %, aproximadamente un 4 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 6 %, aproximadamente un 7 %, aproximadamente un 8 %, aproximadamente un 9 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 45 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 55 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 65 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 75 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 % o aproximadamente un 95 %.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad terapéutica y/o profilácticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de compuesto o agente que es suficiente para conseguir la respuesta terapéutica y/o profiláctica requerida o deseada, según lo requiera el contexto del tratamiento en particular.

Se entenderá que una cantidad terapéutica y/o profilácticamente eficaz de un fármaco para un sujeto depende, entre otros, del peso corporal del sujeto así como de otros factores conocidos para una persona con la experiencia habitual en la materia. años de iniciar el presente documento, un "sujeto" al que se puede administrar 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, en particular un animal doméstico o de compañía, de forma ilustrativa un gato, perro o un caballo así como animales de laboratorio tales como cobayas.

Se debe entender ampliamente que los términos "tratar", "tratado", "que trata" y "tratamiento" se refieren a cualquier respuesta a, o anticipación de, una afección médica en un mamífero, en particular un ser humano, que incluye, pero no se limita a:

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

(ii) inhibir la afección médica, es decir, detener, ralentizar o retardar el inicio, desarrollo o evolución de la afección médica; o

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

Se desvela que una cantidad terapéuticamente eficaz de un profármaco de  $\Delta^9$ -THC se puede administrar para tratar una afección médica seleccionada entre el grupo que consiste en: anorexia, náuseas, vómitos, dolor, síndrome de debilitamiento, debilitamiento por VIH, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, trastornos por consumo de alcohol, antitumoral, esclerosis lateral amiotrófica, glioblastoma multiforme, glioma, aumento de la presión intraocular, glaucoma, trastornos por consumo de cannabis, síndrome de Tourette, distonía, esclerosis múltiple, trastornos inflamatorios del intestino, artritis, dermatitis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, efectos antiinflamatorios, anticonvulsivos, antipsicóticos, antioxidantes, neuroprotectores, anticáncer, inmunomoduladores, dolor neuropático periférico, dolor neuropático asociado a neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, culebrillas (herpes zóster), quemaduras, queratosis actínica, llagas y úlceras en la cavidad oral, dolor post-episiotomía, psoriasis, prurito, dermatitis por contacto, eczema, dermatitis herpetiforme bullosa, dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo, eritema multiforme grave (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis seborreica, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, condrocalcinosis, dolor de articulaciones secundario por dismenorrea, fibromialgia, dolor musculoesquelético, complicaciones postoperatorias neuropáticas, polimiositis, tenosinovitis aguda no específica, bursitis, epicondilitis, osteoartritis post-traumática, sinovitis, y artritis reumatoide juvenil.

### Formas de Dosificación Farmacéuticas

En una realización, una unidad de dosificación individual de cualquier formulación comprende una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad terapéutica y/o profilácticamente eficaz de un profármaco de  $\Delta^9$ -THC.

5 En una realización, las composiciones que se describen en el presente documento son adecuadas para la administración transdérmica. En otra realización, las composiciones que se pueden administrar por vía transdérmica se adapta para su administración en y/o alrededor del abdomen, espalda, pecho, piernas, brazos, cuero cabelludo u  
10 otra superficie de la piel adecuada y pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de  $\Delta^9$ -THC se administra en parches, pomadas, cremas, suspensiones, lociones, pastas, geles, pulverizaciones, espumas o aceites.

En otra realización, las composiciones que se describen en el presente documento que se administran por vía transdérmica incluyen formulaciones en las que el profármaco de  $\Delta^9$ -THC se coloca en una formulación de glicol o gel.

15 En una realización, las composiciones que se describen en el presente documento son adecuadas para administración tópica. En otra realización, las composiciones que se pueden administrar por vía tópica están adaptadas para administración en y/o alrededor del abdomen, espalda, pecho, piernas, brazos, cuero cabelludo u  
20 otra superficie de la piel adecuada y pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de  $\Delta^9$ -THC se administra en parches, pomadas, cremas, suspensiones, lociones, pastas, geles, pulverizaciones, espumas o aceites.

En otra realización, las composiciones que se describen en el presente documento son adecuadas para administración oral. En otra realización, las composiciones que se describen en el presente documento que se pueden administrar por vía oral incluyen formulaciones en las que el profármaco de  $\Delta^9$ -THC se administra en comprimidos, cápsulas, suspensiones, jarabes o líquidos. En una realización adicional, la composición se puede formular como un comprimido o cápsula de liberación prolongada o de actuación de larga duración. En una  
25 realización más, la forma de dosificación oral se puede revestir de forma entérica usando composiciones y técnicas conocidas para una persona con una experiencia habitual en la materia.

30 En una realización, las composiciones que se describen en el presente documento son adecuadas para administración bucal. En otra realización, las composiciones que se describen en el presente documento que se pueden administrar por vía bucal pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de  $\Delta^9$ -THC se administra en pastillas para chupar, pulverizaciones, geles, pastas, comprimidos solubles o tiras solubles.

35 En una realización, las composiciones que se describen en el presente documento son adecuadas para administración sublingual. En otra realización, las composiciones que se describen en el presente documento que se pueden administrar por vía sublingual pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de  $\Delta^9$ -THC se administra en pastillas para chupar, pulverizaciones, geles, pastas, comprimidos solubles o tiras solubles.

40 En una realización, las composiciones que se describen en el presente documento son adecuadas para administración inyectable. En otra realización, las composiciones que se describen en el presente documento que se pueden administrar por vía inyectable pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de  $\Delta^9$ -THC se administra como una inyección intravenosa, intratecal, subcutánea o de liberación prolongada .

45 En una realización, las composiciones que se describen en el presente documento son adecuadas para administración rectal. En otra realización, las composiciones que se describen en el presente documento que se pueden administrar por vía rectal pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de  $\Delta^9$ -THC se coloca en supositorios, pomadas, cremas, suspensiones, soluciones, lociones, pastas, geles, pulverizaciones, espumas o  
50 aceites.

En una realización, las composiciones que se describen en el presente documento son adecuadas para administración vaginal. En otra realización, las composiciones que se describen en el presente documento que se pueden administrar por vía vaginal pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de  $\Delta^9$ -THC se coloca en supositorios, pomadas, cremas, suspensiones, soluciones, lociones, pastas, geles, pulverizaciones, espumas o  
55 aceites.

En una realización, las composiciones que se describen en el presente documento son adecuadas para administración ocular. En otra realización, las composiciones que se describen en el presente documento que se pueden administrar por vía ocular pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de  $\Delta^9$ -THC se coloca en pomadas, suspensiones, soluciones, geles o pulverizaciones.

60 En una realización, las composiciones que se describen en el presente documento son adecuadas para administración nasal. En otra realización, las composiciones que se describen en el presente documento que se pueden administrar por vía nasal pueden incluir formulaciones en las que el profármaco de  $\Delta^9$ -THC se coloca en pomadas, suspensiones, soluciones, lociones, pastas, geles, pulverizaciones o nebulizaciones.  
65

**Ejemplos**

Los ejemplos que no pertenecen a la invención reivindicada son solamente para fines ilustrativos.

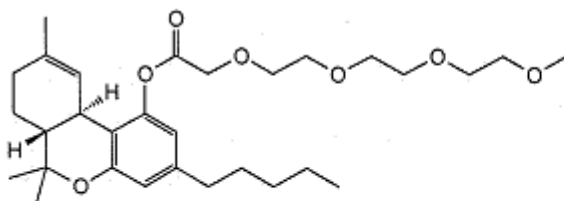
5 **Ejemplo 1****SECCIÓN I. SUMARIO**

10 El objetivo era sintetizar profármacos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol y evaluar la permeación de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol y sus profármacos a través de piel abdominal humana *in vitro*. Se sintetizaron y se sometieron a ensayo nueve profármacos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol. Los profármacos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol sintetizados se analizaron para la estabilidad química en una formulación comparable con una solución donante para ensayo de difusión para identificar sistemáticamente la estabilidad química de candidatos potenciales y para decidir la capacidad del profármaco para soportar la formulación durante el transcurso de un estudio de difusión. Los profármacos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol sintetizados se analizaron para la estabilidad en plasma para controlar la tasa de conversión en  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol. Los candidatos potenciales se convertirían rápidamente en  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol en plasma mientras que los profármacos estables se convertirían muy poco. El procedimiento se realizó para identificar sistemáticamente compuestos sin bioconversión en la molécula precursora. El flujo a través de células de difusión se usó para los estudios de permeación. El receptor usado para los estudios de permeación fue cualquiera de etanol acuoso al 25 % o PEG acuoso al 40 % (polietilenglicol) 400. La solución donante estaba formada por PG al 100 % (propilenglicol), PG:etanol:H<sub>2</sub>O a 1:1:1, PG:etanol:H<sub>2</sub>O a 2,36:1,18:1, o una friega en formulación de gel. Los valores del flujo y del desfase temporal de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol y profármacos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol se obtuvieron a partir de los perfiles de permeación. La acumulación de fármaco en la piel después de un experimento de difusión de 24 h se determinó como peso de tejido húmedo en  $\mu\text{mol/g}$ .

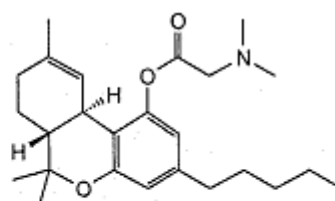
25

**SECCIÓN II. METODOLOGÍA**

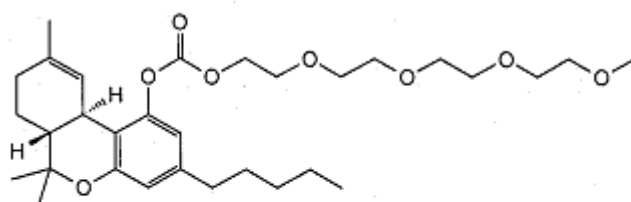
30 **1.0 Finalidad:** Sintetizar profármacos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol y evaluar la permeación en piel humana de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol y profármacos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol *in vitro*. Los siguientes compuestos se sintetizaron y se evaluaron:



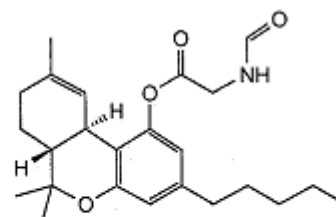
ALL00117  
PM: 518,68  
Fórmula: C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>7</sub>



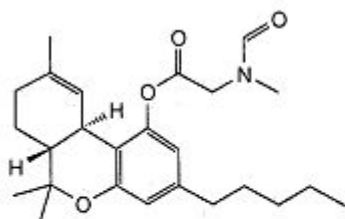
ALL00118  
PM: 399,57  
Fórmula: C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>



ALL00119  
PM: 548,71  
Fórmula: C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>O<sub>8</sub>

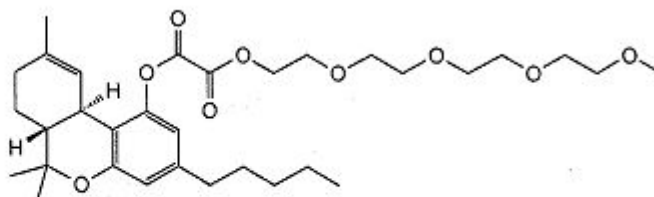


ALL00120  
PM: 399,50  
Fórmula: C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>



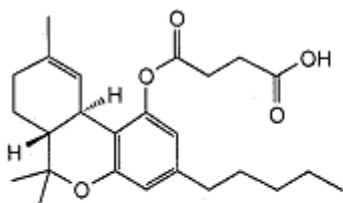
ALL00121

PM: 413,55

Fórmula: C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>

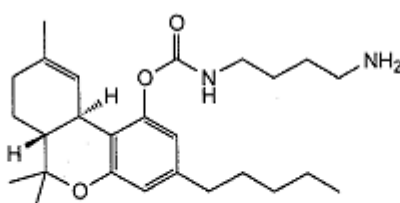
ALL00122

PM: 576,72

Fórmula: C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>9</sub>

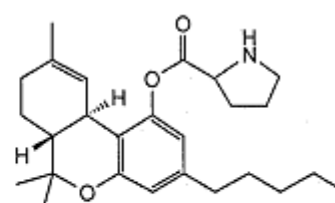
ALL00123

PM: 414,53

Fórmula: C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>

ALL00124

PM: 428,61

Fórmula: C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

ALL00125

PM: 411,58

Fórmula: C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>

## 5 2.0 Detalles de la piel

Las muestras de piel usadas en los siguientes experimentos se obtuvieron a partir de cirugía de reducción abdominal y dermatoma hasta 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.

10

## 3.0 Compuestos químicos

El acetonitrilo (calidad para HPLC), ácido trifluoroacético, trietilamina, sulfato de gentamicina, miristato de isopropilo (IPM), acetona, 4-dimetilaminopiridina, tetraetilenglicol monometil éter, 1-octanotiol, e hidróxido sódico se adquirieron a través de Fisher Scientific (Fairlawn, NJ). El metanol (calidad para HPLC), acetonitrilo (calidad para HPLC), N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-dimetilglicina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), clorhidrato de mono-Fmoc-1,4-butanodiamina, y polietilenglicol 400 (PEG 400) se adquirieron a través de VWR (West Chester, PA). El propilenglicol (PG), trietilenglicol, trifosgeno, Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol, y etanol absoluto, tifenol, anhídrido succínico, N-formilglicina, sal de N-(2-nitrofenilsulfenil)-L-prolina diciclohexilamonio se adquirieron en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). El éter de petróleo, acetato de etilo, hexano, cloroformo, sulfato sódico anhidro, cloruro de metileno, y diclorometano se obtuvieron en la Universidad de Kentucky Chemical Stores (Lexington, KY). El argón y el nitrógeno purificado previamente se adquirieron en Scott Gross Company (Lexington, KY). El Carboxpol® 980 se obtuvo en Noveon, Inc. (Cleveland, OH). El agua nanopura se obtuvo en un sistema de filtración de agua Ultrapura NANOpure® Diamond™ de Barnstead (Dubuque, IA). Los compuestos siguientes se sintetizaron de acuerdo con procedimientos de la bibliografía: ácido 3,6,9,12-tetraoxatridecanoico (Macromolecules, 39 (12), 3978-3979, 2006.) y N-formilsarcosina (documento de Patente de Estados Unidos N° 5.684.161 (1997).

25

## 4.0 Síntesis de profármacos de Δ<sup>9</sup>-Tetrahidrocannabinol (Δ<sup>9</sup>-THC)

4.1 Síntesis de ALL00117 (éster de 3,6,9,12-tetraoxatridecanoilo de Δ<sup>9</sup>-Tetrahidrocannabinol).

30

El THC (68,6 mg, 0,218 mmol) se disolvió en 5 ml de diclorometano. A continuación, se añadió ácido 3,6,9,12-tetraoxatridecanoico (63,0 mg, 0,283 mmol) en diclorometano (1 ml) seguido de 4-dimetilaminopiridina (4,5 mg, 0,0218 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (76,5 mg, 0,371 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con hexano (6 ml), se filtró, se concentró a presión reducida y se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (gradiente de 4:1,2:1, 1:1,0:1). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida, se disolvieron en hexano con unas gotas de acetato de etilo, se filtraron y se concentraron de nuevo para proporcionar ALL00117 (83 mg, 73 %) en forma de un aceite.

35

Para ALL00117, la RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) fue como sigue a continuación: δ = 6,57 (1H, d, J = 1,8, H-4); 6,42 (1H, d, J = 1,8, H-2); 5,86-6,90 (1H, m, H-10); 4,42 (2H, s, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,88-3,76 (2H, m, PEG); 3,75-3,64 (8H, m, PEG); 3,58-3,54 (2H, m, PEG); 3,39 (s, 3H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 3,11-3,03 (1H, m, H-10a); 2,49 (2H, t, J = 8,3, ArCH<sub>2</sub>); 2,09-

40

2,17 (2H, m); 1,85-1,94 (1H, m); 1,62-1,70 (4H, m); 1,52-1,62 (2H, m); 1,41 (3H, s, 6 $\beta$ -Me); 1,24-1,41 (5H, m); 1,09 (3H, s, 6 $\alpha$ -Me); 0,88 (3H, t, J = 7,0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

4.2 Síntesis de ALL00118 (éster de N,N-dimetilglicilo de  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol).

5 El mismo procedimiento que para ALL00117 partiendo de N,N-dimetilglicina (60,3 mg, 0,585 mmol), THC (141 mg, 0,45 mmol), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (158 mg, 0,765 mmol), 4-dimetilaminopiridina (9,3 mg, 0,045 mmol) en diclorometano (4,5 ml) proporcionó 143 mg (80 %) de ALL00118 en forma de un aceite.

10 Para ALL00118, la RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) fue como sigue a continuación:  $\delta$  = 6,55 (1H, d, J = 1,8, H-4); 6,41 (1H, d, J = 1,8, H-2); 5,89-5,92 (1H, m, H-10); 3,43 (2H, s, COCH<sub>2</sub>); 3,04-3,12 (1H, m, H-10a); 2,49 (2H, t, J = 7,8, ArCH<sub>2</sub>); 2,44 (6H, s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,09-2,16 (2H, m); 1,85-1,93 (1H, m); 1,62-1,70 (4H, m); 1,52-1,61 (2H, m); 1,40 (3H, s, 6 $\beta$ -Me); 1,23-1,40 (5H, m); 1,08 (3H, s, 6 $\alpha$ -Me); 0,88 (3H, t, J = 7,0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

15 4.3 Síntesis de ALL00119 (carbonato de  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol y 3,6,9,12-tetraoxatridecilo).

20 El tetraetilenglicol monometil éter (208 mg, 0,00065 moles) se disolvió en diclorometano y la solución enfrió en un baño de hielo. El trifosgeno (56 mg, 0,00019 moles) se disolvió en diclorometano y esta solución se añadió lentamente a la solución de tetraetilenglicol monometil éter con agitación a la vez que se mantenía a 0 °C. La mezcla se mantuvo en atmósfera de argón y se agitó durante tres horas.

El tetrahidrocannabinol (170 mg, 0,00054 moles) se disolvió en 10 ml de diclorometano. Se añadió trietilamina (82 mg, 0,00081 moles) gota a gota. La solución se cubrió con argón, se selló y se agitó durante tres horas.

25 Las dos soluciones se combinaron y se permitió que alcanzaran la temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo en atmósfera de argón y se dejó en agitación durante una noche. El disolvente se redujo hasta un volumen pequeño en atmósfera de nitrógeno y se añadió hexano. El precipitado que se formó se retiró por filtración. El filtrado se llevó a sequedad al vacío. El producto en bruto se reconstituyó en 1:1 de hexano: cloruro de metileno.

30 Una columna de sílice se usó para purificar el material en bruto usando hexano: acetato de etilo a 1:1 como eluyente para proporcionar 112 mg (38 %) de ALL00119. El producto purificado apareció en forma de un aceite viscoso transparente de color ámbar claro.

35 Para ALL00119, la RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) fue como sigue a continuación:  $\delta$  = 6,56 (1H, d, J = 1,8, H-4); 6,50 (1H, d, J = 1,8, H-2); 5,98-6,02 (1H, m, H-10); 4,36-4,42 (2H, m, COOCH<sub>2</sub>); 3,79 (2H, t, J = 4,7, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 3,63-3,71 (10H, m); 3,54-3,57 (2H, m); 3,38 (3H, s, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 3,13-3,21 (1H, m, H-10a); 2,49 (2H, t, J = 7,8, ArCH<sub>2</sub>); 2,10-2,17 (2H, m); 1,86-1,94 (1H, m); 1,63-1,71 (4H, m); 1,52-1,62 (2H, m); 1,41 (3H, s, 6 $\beta$ -Me); 1,23-1,41 (5H, m); 1,09 (3H, s, 6 $\alpha$ -Me); 0,88 (3H, t, J = 7,0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

40 4.4 Síntesis de ALL00120 (éster de N-formilglicilo de  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol).

45 Tetrahidrocannabinol (134 mg, 0,00043 moles), N-formilglicina (56 mg, 0,00054 moles), DMAP (5,3 mg, 0,00004 moles) se combinaron en 10 ml de diclorometano. La solución se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió DCC (124 mg, 0,00060 moles) a la mezcla. La mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente.

50 La solución se redujo hasta un volumen pequeño en atmósfera de nitrógeno y se añadió hexano. El precipitado que se formó se retiró por filtración. El filtrado se llevó a sequedad al vacío. El producto en bruto se reconstituyó en hexano: cloruro de metileno a 1:1.

Una columna de sílice se usó para purificar el material en bruto usando hexano: acetato de etilo a 1:1 como eluyente. El producto purificado apareció en forma de un aceite viscoso transparente de color ámbar claro (136,8 mg, 80 %).

55 Para ALL00120, la RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) fue como sigue a continuación:  $\delta$  = 8,29-8,31 (1H, m, CHO); 6,58 (1H, d, J = 1,8, H-4); 6,43 (1H, d, J = 1,8, H-2); 6,15 (1H, s a, NH); 5,85-5,88 (1H, m, H-10); 4,37 (2H, AB sistema dividido en dos constantes de acoplamiento adicionales J = 0,7 y J = 5,1, OCOCH<sub>2</sub>N); 2,99-3,06 (1H, m, H-10a); 2,50 (2H, t, J = 7,8, ArCH<sub>2</sub>); 2,11-2,18 (2H, m); 1,86-1,94 (1H, m); 1,62-1,70 (4H, m); 1,52-1,62 (2H, m); 1,41 (3H, s, 6 $\beta$ -Me); 1,23-1,40 (5H, m); 1,08 (3H, s, 6 $\alpha$ -Me); 0,88 (3H, t, J = 7,0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

60 4.5 Síntesis de ALL00121 (éster de N-formilsarcosilo de  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol).

65 El mismo procedimiento que para ALL00117 (tiempo de reacción 3 h), partiendo de N-formilsarcosina (73,2 mg, 0,625 mmol), THC (157 mg, 0,5 mmol), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (144,4 mg, 0,70 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (10,3 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (7,5 ml) proporcionó 161 mg (78 %) de ALL00121 en forma de un aceite.

Para ALL00121, la RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) fue como sigue a continuación: (el espectro muestra una mezcla (~2:1) de dos rotámeros),  $\delta$  = (rotámero principal) 8,16 (1H, s, CHO); 6,56 (1H, d, J = 1,6, H-4); 6,44 (1H, d, J = 1,8, H-2); 5,87-5,91 (1H, m, H-10); 4,36 (2H, sistema AB,  $\text{OCOCH}_2\text{N}$ ); 3,11 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ); 2,99-3,10 (1H, m, H-10a); 2,49 (2H, t, J = 7,8,  $\text{ArCH}_2$ ); 2,11-2,18 (2H, m); 1,86-1,95 (1H, m); 1,62-1,71 (4H, m); 1,52-1,62 (2H, m); 1,41 (3H, s, 6 $\beta$ -Me); 1,23-1,40 (5H, m); 1,08 (3H, s, 6 $\alpha$ -Me); 0,88 (3H, t, J = 7,0,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

#### 4.6 Síntesis de ALL00122 (oxalato de $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol y 3,6,9,12-tetraoxatridecilo).

Se añadió tetraetilenglicol monometil éter (402 mg, 1,93 mmol) gota a gota a cloruro de oxalilo (1,63 ml, 19,3 mmol) con agitación y se enfrió con agua con hielo. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 20 min y se concentró a presión reducida. Se añadió benceno (0,3 ml) y la mezcla se concentró de nuevo para proporcionar 571 mg de un cloruro de éster de mono-3,6,9,12-tetraoxatridecilo del ácido oxálico en bruto.

El cloruro de éster de mono-3,6,9,12-tetraoxatridecilo del ácido oxálico en bruto (269 mg, 0,90 mmol) se añadió gota a gota a una solución de THC (188,6 mg, 0,60 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (223 mg, 1,08 mmol) en diclorometano seco (3 ml) en una atmósfera de argón con agitación y se enfrió con agua con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadieron dos porciones adicionales tanto de 4-dimetilaminopiridina (44 mg) y del cloruro de monoéster del ácido oxálico en bruto (54 mg) cada 2 h con refrigeración. La mezcla se agitó durante una noche, se diluyó con hexano, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano - acetato de etilo (gradiente de 2:1, 1:1,0:1) para proporcionar 189 mg (39 %) de ALL00122 en forma de un aceite.

Para ALL00122, la RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) fue como sigue a continuación:  $\delta_{\square}$  = 6,60 (1H, d, J = 1,6, H-4); 6,49 (1H, d, J = 1,8, H-2); 5,99-6,03 (1H, m, H-10); 4,46-4,57 (2H, m,  $\text{COOCH}_2$ ); 3,84 (2H, t, J = 4,9,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 3,62-3,72 (10H, m); 3,52-3,56 (2H, m); 3,37 (3H, s,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 3,04-3,12 (1H, m, H-10a); 2,50 (2H, t, J = 7,8,  $\text{ArCH}_2$ ); 2,09-2,16 (2H, m); 1,85-1,93 (1H, m); 1,63-1,71 (4H, m);  $\delta_{\square}$  = 1,61 (2H, m); 1,41 (3H, s, 6 $\beta$ -Me); 1,23-1,41 (5H, m); 1,09 (3H, s, 6 $\alpha$ -Me); 0,88 (3H, t, J = 6,9,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

#### 4.7 Síntesis de ALL00123 (hemisuccinato de $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol).

Una mezcla de THC (204,4 mg, 0,65 mmol), anhídrido succínico (91,1 mg, 0,91 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (187,8 mg, 0,91 mmol) en diclorometano (3,25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió una cantidad adicional de anhídrido succínico (43 mg) y 4-dimetilaminopiridina (102 mg) y la agitación continuó durante una noche. Se añadió ácido acético glacial (351 mg, 5,85 mmol) con agitación y la mezcla de reacción se cromatografió directamente sobre gel de sílice con hexano - acetato de etilo (gradiente a 2:1, 1:1,0:1) para proporcionar 133,8 mg (50 %) de ALL00123 en forma de un aceite.

Para ALL00123, la RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) fue como sigue a continuación:  $\delta_{\square}$  = 6,55 (1H, d, J = 1,8, H-4); 6,41 (1H, d, J = 1,8, H-2); 5,92-6,95 (1H, m, H-10); 3,01-3,08 (1H, m, H-10a); 2,84-2,97 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ); 2,77-2,83 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ); 2,49 (2H, t, J = 7,8,  $\text{ArCH}_2$ ); 2,10-2,17 (2H, m); 1,85-1,93 (1H, m); 1,62-1,70 (4H, m); 1,52-1,61 (2H, m); 1,40 (3H, s, 6 $\beta$ -Me); 1,25-1,40 (5H, m); 1,08 (3H, s, 6 $\alpha$ -Me); 0,88 (3H, t, J = 7,0,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

#### 4.8 Síntesis de ALL00124 (4-aminobutil carbamato de $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol).

A una solución agitada de clorhidrato de mono-Fmoc-1,4-butanodiamina (461 mg, 1,33 mmol) en solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (33,3 ml) y diclorometano (22,2 ml) se añadió trifosgeno (592 mg, 2,0 mmol) 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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y el producto se precipitó con adición de hexano. El isocianato de Fmoc-4-aminobutilo se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco (305 mg, 68 %).

Se añadió trietilamina a una solución de THC (141,5 mg, 0,45 mmol) en DCM seco (0,4 ml). Después de agitar durante 5 min a temperatura ambiente en una atmósfera de argón, se añadió una solución de isocianato de Fmoc-4-aminobutilo en DCM seco (0,4 ml) y la agitación continuó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano - acetato de etilo (gradiente de 10:1,5:1,4:1,2:1) para proporcionar 216 mg (74 %) de Fmoc-4-aminobutil carbamato de THC.

A una solución agitada de Fmoc-4-aminobutil carbamato de THC (202 mg, 0,31 mmol) en THF (3 ml) se añadió 1-octanotiol (227 mg, 1,55 mmol), seguido de DBU (6,28 mg, 0,062 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 105 min la mezcla de reacción se diluyó con hexano (3 ml) y se cromatografió directamente sobre gel de sílice con diclorometano - metanol (gradiente de 1:0, 20:1, 10:1, 5:1, 3:1,2:1,1:1) para proporcionar 120 mg (90 %) de ALL00124 en forma de un aceite. El compuesto se debería almacenar a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  inmediatamente después de su concentración para evitar la descomposición en THC.

Para ALL00124, la RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) fue como sigue a continuación:  $\delta$  = 6,52 (1H, d, J = 1,6, H-4); 6,47 (1H, d, J = 1,6, H-2); 5,96-6,01 (1H, m, H-10); 5,44 (1H, t a, J = 5,6,  $\text{OCONH}$ ); 3,24-3,34 (2H, m); 3,15-3,24 (2H, m);

3,09-3,15 (1H, m, H-10a); 2,75 (2H, t, J = 6,6); 2,48 (2H, t, J = 7,8, ArCH<sub>2</sub>); 2,20-2,32 (1H, m); 2,09-2,18 (2H, m); 1,48-1,94 (21H, m); 1,42 (3H, s, 6β-Me); 1,23-1,42 (5H, m); 1,09 (3H, s, 6α-Me); 0,87 (3H, t, J = 7,0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

4.9 Síntesis de ALL00125 (éster de prolilo de Δ<sup>9</sup>-Tetrahidrocannabinol).

5 La N-(2-nitrofenilsulfenil)-L-prolina se liberó de su sal de dicitohexilamonio (150 mg) por extracción a pH 3,5 de tampón citrato con diclorometano.

10 El mismo procedimiento que para ALL00117 (tiempo de reacción 1 h), partiendo de N-(2-Nitrofenilsulfenil)-L-prolina, THC (76,8 mg, 0,244 mmol), N,N'-dicitohexilcarbodiimida (70,4 mg, 0,34 mmol), 4-dimetilaminopiridina (3 mg, 0,024 mmol) en diclorometano proporcionó 102,7 mg (74,5 %) de éster de N-Fmoc-prolilo de THC en forma de un aceite de color amarillo.

15 El éster de N-Fmoc-prolilo de THC (99,7 mg) se disolvió en diclorometano seco que contenía un 10 % (v/v) de tiofenol y un 1,5 % (v/v) de TFA. Después de 15 min la mezcla se vertió en bicarbonato sódico saturado frío y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron hasta aproximadamente 2 ml.

20 La solución del producto en bruto se cromatógrafió sobre gel de sílice con diclorometano - metanol (gradiente de 100:0, 100:1,50:1,40:1,30:1). Las fracciones combinadas que contenían el producto se diluyeron con cloroformo, se concentraron a 25 °C hasta aproximadamente 10 ml, se diluyeron con cloroformo y se concentraron de nuevo hasta aproximadamente 1 ml. La solución del producto se diluyó con cloroformo de nuevo (aproximadamente 20 ml) y se concentraron a sequedad. El aceite restante se disolvió inmediatamente en 1 ml de cloroformo, se concentró a sequedad, y se disolvió inmediatamente en 2 ml de cloroformo para proporcionar una solución de reserva de ALL00125 (aproximadamente 30 mg/ml) que se almacenó a -20 °C. Las muestras necesarias para la recogida de datos se prepararon mediante concentración de la solución de reserva inmediatamente antes de los experimentos.

30 Para ALL00125, la RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) fue como sigue a continuación: δ<sub>□</sub> = 6,56 (1H, d, J = 1,6, H-4); 6,41 (1H, d, J = 1,6, H-2); 5,92-5,95 (1H, m, H-10); 4,03 (1H, t a, J = 6,7); 3,10-3,21 (1H, m, H-10a); 2,93-3,09 (2H, m); 2,49 (2H, t, J = 7,6, ArCH<sub>2</sub>); 2,20-2,32 (1H, m); 2,04-2,18 (3H, m); 1,75-1,95 (6H, m); 1,63-1,71 (4H, m); 1,52-1,62 (2H, m); 1,41 (3H, s, 6β-Me); 1,23-1,41 (5H, m); 1,09 (3H, s, 6α-Me); 0,88 (3H, t, J = 7,0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 5.0 Estudios de estabilidad en plasma

35 Se preparó aproximadamente 1 mg/ml de solución de reserva de cada profármaco en 100 µl de etanol y 900 µl de acetónitrilo. A continuación, se añadieron 10 µl de solución de reserva en 1 ml de plasma y se sometió a agitación vorticial. Las muestras se mantuvieron selladas en un vial de color ámbar y se obtuvieron muestras para analizar la bioconversión en el compuesto precursor.

## 40 6.0 Estudios de permeación de piel *in vitro*

### 6.1 Preparación del fluido receptor

45 Inicialmente se usó etanol acuoso al 25 % para el fluido receptor pero los perfiles no eran habituales y no tenían suficientes puntos temporales para obtener un perfil de fármaco lineal. Se examinó una comparación entre los fluidos receptores de etanol acuoso al 25 % y PEG 400 acuoso al 40 %. El PEG 400 al 40 % proporcionó el perfil habitual y presentaba concentraciones más elevadas del fármaco correspondiente de modo que fue el fluido receptor usado para el resto de los estudios de difusión. El fluido receptor se preparó midiendo 900 ml de H<sub>2</sub>O nanopura en un cilindro graduado. El H<sub>2</sub>O se filtró a través de un filtro de 0,2 µ (Millipore, Billerica, MA). Además, se añadieron 75 mg de gentamicina al H<sub>2</sub>O filtrado y se añadieron 600 ml de PEG 400.

### 6.2 Preparación de formulaciones de fármaco

55 Se usaron cuatro formulaciones diferentes para cargar el compartimento donante. Los fármacos se prepararon en cualquiera de PG al 100 %, PG:etanol:H<sub>2</sub>O a 1:1:1, PG:etanol:H<sub>2</sub>O a 2,36:1,18:1, o una formulación de gel. Para las soluciones, la cantidad apropiada de fármaco se pesó en un tubo de cultivo silanizado de vidrio y se añadió etanol para obtener el fármaco en solución, a continuación se añadió PG y por último se añadió agua. La formulación de gel estaba formada por etanol absoluto, H<sub>2</sub>O, miristato de isopropilo, Carbopol® 980, solución de hidróxido sódico 0,1 N y el fármaco correspondiente.

### 60 6.3 Experimentos de permeación

65 (i) Para los experimentos se usó piel preparada como dermatoma extraída de abdominoplastia y se almacenó a -20 °C. Se usó un sistema de difusión celular de flujo continuo PermeGear (In-Line, Hellertown, PA) para los estudios de permeación de piel.



(ii) Las células en difusión se mantuvieron a 32 °C con un baño de agua con circulación. La piel de epidermis humana se colocó en la célula de difusión con el estrato córneo (capa superior de la piel) enfrentado al compartimento donante. El área de permeación de la piel era de 0,95 cm<sup>2</sup>. Se recogieron datos de un donante de piel humano con tres células de difusión por tratamiento.

(iii) La solución receptora era etanol acuoso al 25 % o PEG 400 acuoso al 40 % y caudal se ajustó a 0,8 ml/h. Cada célula se cargó con 50 µl o 100 µl de la formulación de fármaco correspondiente (solución donante) o con 35 µl de formulación de gel que se frotó en la piel durante 15 segundos con un bastoncillo revestido con Teflón. La formulación se aplicó para asegurar una cobertura completa. Las células en difusión se cubrieron con una protección para la duración del estudio.

(iv) Las muestras se recogieron en viales de centelleo en incrementos de 3 h durante 24 h. Todas las muestras se almacenaron a 4 °C hasta que se extrajeron. Una alícuota de 1 ml de las muestras de difusión en etanol acuoso al 25 % pusieron en viales para HPLC silanizados o una alícuota (500 µl) de la muestra de difusión en PEG 400 al 40 % se puso en un vial de HPLC silanizado y se añadieron 500 µl de acetonitrilo a la muestra, se protegió y se sometió a agitación vorticial.

(v) Al final del experimento, el tejido de piel se retiró de la célula en difusión, se aclaró con agua nanopura, y se hizo transferencia en seco con una toalla de papel. La piel se separó con cinta dos veces usando cinta de libro (Scotch™, 3 M, St. Paul, MN) para retirar la formulación de fármaco que se adhería a la superficie del tejido. El área de piel en contacto con el fármaco se extirpó, se cortó y se colocó en un vial de centelleo pesado previamente. Se añadieron diez ml de acetonitrilo al vial y el fármaco se extrajo de la piel mediante agitación a temperatura ambiente durante una noche. Las muestras se analizaron por HPLC.

(vi) Al final del experimento, se retiró una alícuota de 10 µl de solución donante y se añadió a un vial de centelleo que contenía 10 ml de acetonitrilo. Los viales se sometieron a agitación vorticial y después se sonicaron durante 15 min. Se retiró una alícuota de 1 ml y se transfirió a un vial para HPLC silanizado para análisis.

### 7.0 Método Analítico

<b>Columna</b>	Columna Spheri de 5 µm para fase inversa C <sub>8</sub> Brownlee®, (4,6 x 220 mm) con una columna protectora de 7 µm para fase inversa C <sub>8</sub> Brownlee® (3,2 x 150 mm) o columna de 5 µm C <sub>18</sub> Symmetry® (2,1 x 150 mm)
<b>Fase móvil</b>	acetonitrilo:ácido trifluoroacético al 0,05 % con acetonitrilo al 5 % a 70:30, acetonitrilo:ácido trifluoroacético al 0,05 % con acetonitrilo al 5 % a 82:18 o (metanol:H <sub>2</sub> O:THF a 74:21:5):( H <sub>2</sub> O:acetonitrilo a 95:5) a 95:5
<b>Caudal</b>	0,5 ml/min o 1,5 ml/min
<b>Longitud de onda</b>	210 nm
<b>Volumen de inyección</b>	50 µl o 100 µl (muestras de difusión y patrones correspondientes) 10 µl o 20 µl (muestras de piel, muestras del donante, y patrones correspondientes)
<b>Tiempo de ejecución</b>	7-21 min
<b>Tiempos de retención</b>	Δ <sup>9</sup> -tetrahidrocannabinol = 6,2-6,4, 11,4-12,4 min ALL00117 = 8,4-8,9 min ALL00118 = 12,7-13,2 min ALL00119 = 8,3-8,4, 14 min ALL00120 = 5,1 min ALL00121 = 9,7-10,2 min ALL00122 = 9,5 min ALL00123 = 10,7 min ALL00124 = 9,7-9,8, 19,8 min ALL00125 = 15,0 min

### 8.0 Análisis de Datos

La cantidad acumulativa de fármaco recogida en el compartimento receptor se representó con una función de tiempo. El valor del flujo para un experimento dado se obtuvo a partir de la representación de la pendiente de una porción en estado estacionario de la cantidad acumulativa de fármaco permeado con respecto al tiempo. El desfase temporal se obtuvo a partir de la representación de la intersección con el eje x de la porción en estado estacionario de la cantidad acumulativa de fármaco permeado con respecto al tiempo. Los resultados combinados del profármaco administrado y Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol del profármaco se enumeran como "Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol total". Estos valores representan los datos como equivalentes de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol total administrados en forma de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol y/o profármaco.

## Sección III. Tablas

Tabla 1.  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol y profármacos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol

Compuesto	Fórmula molecular	Peso molecular
$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	314,46
ALL00117	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>7</sub>	518,68
ALL00118	C <sub>25</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>3</sub>	399,57
ALL00119	C <sub>31</sub> H <sub>48</sub> O <sub>8</sub>	548,71
ALL00120	C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>4</sub>	399,50
ALL00121	C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>4</sub>	413,55
ALL00122	C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> O <sub>9</sub>	576,72
ALL00123	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>	414,53
ALL00124	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	428,61
ALL00125	C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>3</sub>	411,58

5 Tabla 2. Datos de permeación de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (n = 2) y ALL00117 (n = 3) con solución de donante de PG al 100 %

Compuesto	conc en piel a 24 h (μmol/g)	cant acumulativa a 24 h (nmol)	Flujo (nmol/cm <sup>2</sup> /h)	Desfase temporal (h)
$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol	74,8 ± 15,5	6,9 ± 2,1	-	-
ALL00117	8,9 ± 7,1 (PD) 1,1 ± 0,0 (THC)	-	-	-

Tabla 3. Datos de permeación de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (n = 3) y ALL00118 (n = 3) con solución de donante de PG:etanol:H<sub>2</sub>O a 1:1:1

Compuesto	conc en piel a 24 h (μmol/g)	cant acumulativa a 24 h (nmol)	Flujo (nmol/cm <sup>2</sup> /h)	Desfase temporal (h)
$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol	59,4 ± 30,5	9,0 ± 5,9	0,93 ± 0,58	13,0 ± 1,8
ALL00118	37,3 ± 23,2 (PD) 7,1 ± 2,4 (THC)	-	-	-

10

Tabla 4. Datos de permeación de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (n = 2), ALL00117 (n=1), y ALL00118 (n = 3) con formulación de gel

Compuesto	conc en piel a 24 h (μmol/g)	cant acumulativa a 24 h (nmol)	Flujo (nmol/cm <sup>2</sup> /h)	Desfase temporal (h)
$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol	100,4 ± 5,8	1,5 ± 0,3	0,14 ± 0,03	11,2 ± 2,7
ALL00117	13,8 ± 4,1 (PD) 0,7 ± 0,1 (THC)	1,7 ± 0,0	0,07 ± 0,00	-
ALL00118	48,8 ± 30,2 (PD) 65,9 ± 24,7 (THC)	-	-	-

Tabla 5. Datos de permeación de  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (n = 2) con solución de donante de PG:etanol:H<sub>2</sub>O a 1:1:1 y caudal más elevado

Compuesto	conc en piel a 24 h (μmol/g)	cant acumulativa a 24 h (nmol)	Flujo (nmol/cm <sup>2</sup> /h)	Desfase temporal (h)
$\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol	133,8 ± 52,3	6,0 ± 2,1	0,67 ± 0,15	8,9 ± 7,2

5 Tabla 6. Datos de permeación de  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (n = 2) con solución de donante de PG:etanol:H<sub>2</sub>O a 1:1:1 y comparación de dos fluidos de receptor diferentes

Compuesto	conc en piel a 24 h (μmol/g)	cant acumulativa a 24 h (nmol)	Flujo (nmol/cm <sup>2</sup> /h)	Desfase temporal (h)
$\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (etanol acuoso al 25 %)	24,1 ± 5,2	9,4 ± 0,2	0,70 ± 0,01	6,9 ± 0,2
$\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (PEG 400 acuoso al 40 %)	17,4 ± 11,6	28,6 ± 3,2	1,79 ± 0,39	6,4 ± 1,6

Tabla 7. Datos de permeación de  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (n = 2), ALL00120 (n = 3), ALL00121 (n = 2) y ALL00123 (n = 3) con una solución donante de PG:etanol:H<sub>2</sub>O a 2,36:1,18:1

Compuesto	conc en piel a 24 h (μmol/g)	cant acumulativa a 24 h (nmol)	Flujo (nmol/cm <sup>2</sup> /h)	Aumento del flujo	Desfase temporal (h)
$\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC)	75,2 ± 33,1	43,1 ± 4,8	3,1 ± 0,2	-	9,0 ± 2,9
$\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol * total	50,2 ± 7,1	39,3 ± 6,6	2,7 ± 0,5	0,87	8,4 ± 1,3
ALL00120	47,1 ± 6,3	30,5 ± 7,0	2,0 ± 0,5		8,1 ± 1,6
THC de ALL00120	3,1 ± 1,1	8,8 ± 1,2	0,6 ± 0,1		9,2 ± 0,8
$\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol * total	72,3 ± 54,0	22,4 ± 6,5	1,5 ± 0,4	0,66	8,5 ± 0,8
ALL00121	72,3 ± 54,0	18,5 ± 5,6	1,2 ± 0,3		8,3 ± 0,5
THC de ALL00121	ND	3,9 ± 1,0	0,3 ± 0,0		8,8 ± 1,2
$\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol * total	60,7 ± 15,9	48,7 ± 7,4	3,1 ± 0,6	1,03	7,6 ± 1,5
ALL00123	ND	ND	-		-
THC de ALL00123	60,7 ± 15,9	48,7 ± 7,4	3,1 ± 0,6		7,6 ± 1,5

\* THC total = equivalentes de  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol total administrado en forma de  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol y/o profármaco

10 Tabla 8. Datos de permeación de  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (n = 2), ALL00120 (n = 3), ALL00121 (n = 2) y ALL00123 (n = 3) con formulación de gel

Compuesto	conc en piel a 24 h (μmol/g)	cant acumulativa a 24 h (nmol)	Flujo (nmol/cm <sup>2</sup> /h)	Aumento del flujo	Desfase temporal (h)
$\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC)	40,9 ± 14,7	10,7 ± 2,1	0,62 ± 0,23	-	5,3 ± 3,3
$\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol total *	47,9 ± 2,8	-	-	-	-
ALL00120	44,8 ± 1,6	-	-	-	-

ES 2 547 880 T3

THC de ALL00120	3,1 ± 2,1	-	-	-	-
Δ <sup>9</sup> -tetrahidrocannabinol* total	33,2 ± 7,2	10,5 ± 0,5	0,53 ± 0,05	0,85	3,0 ± 2,8
ALL00121	33,2 ± 7,2	8,8 ± 0,1	0,38 ± 0,03		1,4 ± 0,0
THC de ALL00121	ND	1,7 ± 0,4	0,15 ± 0,01		11,6 ± 4,1
Δ <sup>9</sup> -tetrahidrocannabinol * total	110,4 ± 22,2	17,5 ± 4,0	0,67 ± 0,18	1,08	-
ALL00123	110,4 ± 22,2	2,3 ± 1,5	0,15 ± 0,07		-
THC de ALL00123	ND	15,2 ± 2,5	0,52 ± 0,13		5,6 ± 4,3

\* THC total = equivalentes de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol total administrado en forma de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol y/o profármaco

Tabla 9. Datos de permeación de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol (n = 2), ALL00119 (n = 3), ALL00122 (n = 2) y ALL00124 (n = 2) con una solución donante de PG:etanol:H<sub>2</sub>O a pH = 5,5 a 2,36:1,18:1

Compuesto	conc en piel a 24 h (μmol/g)	cant acumulativa a 24 h (nmol)	Flujo (nmol/cm <sup>2</sup> /h)	Aumento del flujo	Desfase temporal (h)
Δ <sup>9</sup> -tetrahidrocannabinol (THC)	16,1 ± 0,5	16,3 ± 7,3	1,3 ± 0,5	-	11,4 ± 0,6
Δ <sup>9</sup> -tetrahidrocannabinol * total	13,6 ± 7,5	ND	-	-	-
ALL00119	13,6 ± 7,5	ND	-		-
THC de ALL00119	ND	ND	-		-
Δ <sup>9</sup> -tetrahidrocannabinol * total	56,5 ± 3,8	6,0 ± 0,7	0,5 ± 0,03	0,36	11,0 ± 0,8
ALL00122	52,7 ± 3,2	ND	-		-
THC de ALL00122	3,8 ± 0,6	6,0 ± 0,7	0,3 ± 0,0		11,0 ± 0,8
Δ <sup>9</sup> -tetrahidrocannabinol * total	67,4 ± 11,3	145,2 ± 105,2	9,9 ± 6,2	7,35	9,1 ± 1,8
ALL00124	17,3 ± 0,4	138,7 ± 101,2	9,4 ± 5,9		9,1 ± 2,0
THC de ALL00124	50,1 ± 11,0	6,5 ± 4,0	0,5 ± 0,4		7,6 ± 3,3

\* THC total = equivalentes de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol total administrado en forma de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol y/o profármaco

5 Tabla 10. Datos de permeación de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol (n = 3), ALL00124 (n = 2), y ALL00125 (n = 3) con una solución donante de PG:etanol:H<sub>2</sub>O a pH = 5,5 a 2,36:1,18:1

Compuesto	conc en piel a 24 h (μmol/g)	cant acumulativa a 24 h (nmol)	Flujo (nmol/cm <sup>2</sup> /h)	Aumento del flujo	Desfase temporal (h)
Δ <sup>9</sup> -tetrahidrocannabinol (THC)	7,4 ± 0,6	33,6 ± 11,2	2,7 ± 1,1	-	10,8 ± 1,4
Δ <sup>9</sup> -tetrahidrocannabinol * total	4,8 ± 0,4	253,3 ± 56,9	16,7 ± 0,4	6,13	1,3 ± 0,0
ALL00124	4,3 ± 0,3	245,2 ± 54,1	16,1 ± 0,1		1,4 ± 0,0

THC de ALL00124	0,5 ± 0,1	9,3 ± 2,9	0,6 ± 0,2		1,1 ± 0,0
Δ <sup>9</sup> -tetrahidrocannabinol * total	1,4 ± 1,0	17,4 ± 8,8	1,3 ± 0,6	0,49	10,7 ± 1,7
ALL00125	ND	ND	-		-
THC de ALL00125	1,4 ± 1,0	17,4 ± 8,8	1,3 ± 0,6		10,7 ± 1,7

\* THC total = equivalentes totales de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol administrado en forma de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol y/o profármaco

Tabla 11. Estabilidad en plasma de profármacos de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol

Profármaco	% de Profármaco en el tiempo (h)							
	0,1	1	2	3	5	22	24	42
ALL00118	100	94	-	-	-	86	81	15
ALL00119	100	82	-	-	-	64	51	0
ALL00120	70	8	-	-	-	0	0	0
ALL00121	100	50	-	-	-	10	14	0
ALL00122	0	0	-	-	-	0	0	0
ALL00123	0	0	-	-	-	0	0	0
ALL00124	97	97	97	96	94	-	71	-
ALL00125	100	-	77	-	55	0	0	0

**Ejemplo 2**

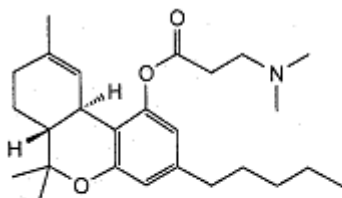
5

**SECCIÓN I. SUMARIO**

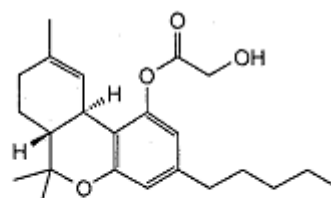
El objetivo era sintetizar profármacos de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol adicionales y evaluar la permeación de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol y sus profármacos a través de piel abdominal humana *in vitro*. Se sintetizaron cuatro profármacos de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol adicionales, tres de los cuales se sometieron a ensayo. Los profármacos de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol sintetizados se analizaron para estabilidad en plasma para controlar la tasa de conversión en Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol. Los candidatos potenciales se convertirían rápidamente en Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol en plasma mientras que se produciría solamente una conversión mínima de profármacos estables. El flujo a través de células de difusión se usó para los estudios de permeación. El receptor usado para los estudios de permeación fue PEG (polietilenglicol) 400 acuoso al 40 %. La solución donante estaba formada por una friega en formulación de gel. Los valores del flujo y del desfase temporal de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol y profármacos de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol se obtuvieron a partir de los perfiles de permeación. La acumulación de fármaco en la piel después de un experimento de difusión de 24 h se determinó como peso de tejido húmedo en μmol/g.

**SECCIÓN II. METODOLOGÍA**

**1.0 Finalidad:** Sintetizar profármacos de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol y evaluar la permeación en piel humana de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol y profármacos de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol *in vitro*. Los siguientes compuestos se sintetizaron:

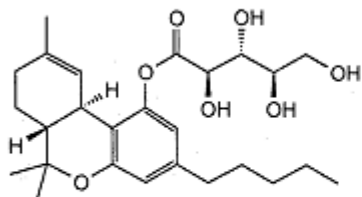


ALL00153  
PM: 413,59  
Fórmula: C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub>



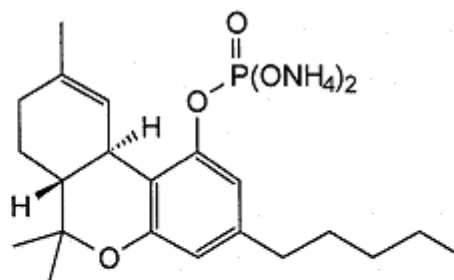
ALL00154  
PM: 372,50  
Fórmula: C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>

25



ALL00155

PM: 462,58

Fórmula: C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub>

ALL00156

C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P

P. Mol.: 428,50

## 2.0 Detalles de la piel

- 5 Las muestras de piel usadas en los siguientes experimentos se obtuvieron a partir de cirugía de reducción abdominal y dermatoma hasta 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 Compuestos químicos

- 10 El ácido trifluoroacético, trietilamina, sulfato de gentamicina, acetona, ácido (t-butildimetilsililo)acético, diclorometano (DCM), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), y bicarbonato sódico se adquirieron a través de Fisher Scientific (Fairlawn, NJ). El metanol (calidad para HPLC), acetonitrilo (calidad para HPLC), acetato de etilo, hexano, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato del ácido 3-dimetilaminopropiónico y polietilenglicol 400 (PEG 400) se  
 15 adquirieron a través de VWR (West Chester, PA). El etanol absoluto USP, trihidrofluoruro de trietilamina, diacetónido del ácido ribónico, y Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol se adquirieron en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). El sulfato sódico anhidro se adquirió en UK Stores (Lexington, KY). El argón y el nitrógeno purificado previamente se adquirieron en Scott Gross Company (Lexington, KY). Carbolpol® 980 se obtuvo en Noveon, Inc. (Cleveland, OH). El agua nanopura se obtuvo en un sistema de filtración de agua Ultrapura NANOpure® Diamond™ de Barnstead (Dubuque, IA).

## 4.0 Síntesis de profármacos de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol

### 4.1 Síntesis de ALL00153 (3-(dimetilamino)propionato de Δ<sup>9</sup>-Tetrahidrocannabinol).

- 25 THC (46 mg, 0,00015 mol), clorhidrato del ácido 3-dimetilaminopropiónico (28 mg, 0,00018 mol), y DMAP (27 mg, 0,00022 mol) se combinaron en 1 ml diclorometano seco. La solución se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. El DCC (45 mg, 0,00022 mol) se añadió a la mezcla. La mezcla se dejó en agitación durante 3 h a temperatura ambiente. El diclorometano se retiró de la mezcla de reacción bajo una corriente de nitrógeno. La  
 30 muestra se reconstituyó en acetonitrilo y los sólidos se retiraron por filtración. La solución se redujo hasta un volumen pequeño en atmósfera de nitrógeno. El ALL00153 se aisló usando una columna de C8 semi-preparatoria HPLC con ACN:tampón a pH 3 (80:20) como fase móvil. El ACN se retiró de la fracción de eluyente que contenía ALL00153 por evaporación rotatoria a presión reducida. El pH de la fase acuosa restante se ajustó a pH 8 usando bicarbonato sódico al 1 %. La fase acuosa se repartió con tres veces con DCM y las fracciones de DCM combinadas se secaron sobre sulfato sódico. El DCM se retiró por evaporación rotatoria. El producto purificado apareció en forma  
 35 de un aceite viscoso transparente con color ámbar claro.

El ALL00153 se analizó por LC/MS en modo de ión positivo con electronebulización. La masa del compuesto se confirmó mediante la observación del ión molecular a 414,342 (M+1, 100 %).

- 40 Para ALL00153, la RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) fue como sigue a continuación: δ<sub>H</sub> = 6,55 (1H, d, J = 1,8, H-4); 6,41 (1H, d, J = 1,8, H-2); 5,93-5,97 (1H, m, H-10); 3,02-3,09 (1H, m, H-10a); 2,70-2,84 (4H, m, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,45-2,53 (2H, m, bencílico CH<sub>2</sub>); 2,32 (6H, s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,10-2,17 (2H, m); 1,86-1,95 (1H, m); 1,64-1,73 (4H, m); 1,52-1,64 (2H, m); 1,41 (3H, s, 6β-Me); 1,23-1,40 (5H, m); 1,08 (3H, s, 6α-Me); 0,88 (3H, t, J = 7,0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### 4.2 Síntesis de ALL00154 (glicolato de Δ<sup>9</sup>-Tetrahidrocannabinol).

- 50 A una solución agitada de THC (78,6 mg, 0,25 mmol) y ácido (t-butildimetilsililo)acético (71,4 mg, 0,375 mmol) en diclorometano (0,5 ml), se añadió 4-dimetilaminopiridina (6,1 mg, 0,05 mmol), seguido de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (103,2 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron

cantidades adicionales de ácido (t-butildimetilsililoxi)acético (80 mg, 0,42 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (110 mg, 0,53 mmol) y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla se diluyó con hexano (1,5 ml), se filtró, se concentró a presión reducida y se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (gradiente de 50:1, 40:1) para proporcionar (t-butildimetilsililoxi)acetato de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (69,9 mg, 57,4 %) en forma de un aceite.

A continuación, se disolvió (t-butildimetilsililoxi)acetato de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (67,8 mg) en diclorometano (0,25 ml), se enfrió al  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  y se trató con 0,25 ml de solución 2 N fría de trihidrofluoruro de trietilamina en diclorometano. La mezcla de reacción se dejó a  $5\text{ }^\circ\text{C}$  durante 48 h. La mezcla se vertió en un exceso de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico/acetato de etilo enfriada a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  con agitación vigorosa. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (gradiente de 30:1,20:1, 10:1) para proporcionar 38,5 mg (74 %) de glicolato de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (ALL00154) en forma de un aceite.

Para ALL00154, la RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) fue como sigue a continuación:  $\delta_{\text{H}}$  = 6,58 (1H, d, J = 1,6, H-4); 6,43 (1H, d, J = 2,0, H-2); 5,82-5,87 (1H, m, H-10); 4,36-4,50 (2H, parte AB de ABX, 8 líneas,  $\text{COCH}_2$ ); 3,01-3,09 (1H, m, H-10a); 2,46-2,54 (2H, m, bencílico  $\text{CH}_2$ ); 2,40 (1H, t (parte X de ABX), J = 5,6, OH); 2,10-2,20 (2H, m); 1,86-1,95 (1H, m); 1,62-1,72 (4H, m); 1,52-1,62 (2H, m); 1,41 (3H, s, 6 $\beta$ -Me); 1,23-1,40 (5H, m); 1,09 (3H, s, 6 $\alpha$ -Me); 0,88 (3H, t, J = 7,0,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

#### 4.3 Síntesis de ALL00155 (D-ribonato de $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol).

THC (63,8 mg, 0,00018 m) y diacetónido del ácido ribónico (ácido (2R,3R,4R)-2,3:4,5-di-O-isopropiliden-2,3,4,5-tetrahidroxipentanoico) (63,8 mg, 0,00026 m) se combinaron en 0,5 ml de DCM. Se añadió DMAP (2,1 mg, 0,00002 m) y la solución se agitó brevemente. Se añadió DCC (535,5 mg, 0,00026 m) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió hexano (1,5 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se redujo hasta un volumen pequeño en atmósfera de nitrógeno. El producto (62,5 mg) se aisló usando cromatografía en columna sobre gel de sílice y hexano:acetato de etilo a 80:20.

Para el diacetónido de D-ribonato de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, la RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) fue como sigue a continuación:  $\delta_{\text{H}}$  = 6,56 (1H, d,  $J_{\text{AB}}$  = 2,0, H-4); 6,54 (1H, d,  $J_{\text{AB}}$  = 1,6, H-2); 5,99-6,03 (1H, m, H-10); 4,94 (1H, d, J = 6,4); 4,39 (1H, dd, J = 9,2,  $J_2$  = 6,4); 4,21-4,27 (1 H, m); 4,14 (1H, dd,  $J_1$  = 8,8,  $J_2$  = 6,4); 4,01 (1H, dd, J = 8,8,  $J_2$  = 5,2); 3,10-3,18 (1 H, m, H-10a); 2,44-2,52 (2H, m, bencílico  $\text{CH}_2$ ); 2,08-2,17 (2H, m); 1,84-1,92 (1H, m); 1,62-1,70 (4H, m); 1,51-1,60 (2H, m); 1,50 (3H, s, acetónido  $\text{CH}_3$ ); 1,42 (3H, s, acetónido  $\text{CH}_3$ ); 1,41 (3H, s, 6 $\beta$ -Me); 1,38 (3H, s, acetónido  $\text{CH}_3$ ); 1,23-1,38 (5H, m); 1,09 (3H, s, 6 $\alpha$ -Me); 0,87 (3H, t, J = 7,0,  $\text{CH}_2\text{CR}_3$ ).

Se entiende que una persona con una experiencia habitual en la materia sería capaz de desproteger el diacetónido de D-ribonato de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol para formar ALL00155, usando uno de muchos métodos de desprotección de acetónido disponibles.

#### 4.4 Síntesis de ALL00156 (sal amónica de fosfato de $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol).

A una solución agitada de solución de THC (10,9 mg, 0,0347 mmol) en THF anhidro (0,2 ml) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  en una atmósfera de argón se añadió trietilamina (0,0314 ml, 0,2253 mmol), seguido de oxocloruro de fósforo (0,00635 ml, 0,0693 mmol). Después de agitar durante 2 h a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió trietilamina (0,020 ml) seguido de agua (0,030 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y el producto se purificó usando una columna C8 SymmetryPrep® de Waters (7,8 x 300 mm, tamaño de partícula de 7  $\mu\text{m}$ ) y fase móvil que consiste en 70:30 (carbonato de amonio al 0,5 %:ACN) y detección UV a 230 nm (TR 15 min).

Para ALL00156, la RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$  ~10:1) fue como sigue a continuación:  $\delta_{\text{H}}$  = 6,80 (1H, s a, H-4); 6,41 (1H, s a, H-10); 6,38 (1H, s a, H-2); 4,02 (8H, s a,  $\text{NH}_4$ ); 3,30-3,35 (1H, m); 2,45 (2H, t, J = 7,8,  $\text{ArCH}_2$ ); 2,09-2,18 (2H, m); 1,86-1,94 (1 H, m); 1,50-1,71 (6H, m); 1,40 (3H, s, 6 $\beta$ -Me); 1,23-1,40 (5H, m); 1,07 (3H, s, 6 $\alpha$ -Me); 0,87 (3H, t, J = 6,8,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

El ALL00156 se analizó por LC/MS en modo de ión negativo con electronebulización. La masa del compuesto se confirmó mediante la observación del ión  $\text{THC-P(O)(OH)O}^-$  a 393,090 (M-1, 100 %) y el dímero a 787,709 (13,5 %).

### 5.0 Estudios de estabilidad en plasma

Se preparó aproximadamente 1 mg/ml de solución de reserva de cada profármaco en 100  $\mu\text{l}$  de etanol y 900  $\mu\text{l}$  de acetonitrilo. A continuación, se añadieron 10  $\mu\text{l}$  de solución de reserva en 1 ml de plasma y se sometió a agitación vorticial. Las muestras se mantuvieron selladas en un vial de color ámbar y se obtuvieron muestras para analizar la bioconversión en el compuesto precursor.

### 6.0 Estudios de permeación de piel *in vitro*

6.1 Preparación del fluido receptor

5 El fluido receptor se preparó midiendo 600 ml de H<sub>2</sub>O nanopura en un cilindro graduado. El H<sub>2</sub>O se filtró a través de un filtro de 0,2 μ (Millipore, Billerica, MA). A continuación, se añadieron 50 mg de gentamicina al H<sub>2</sub>O filtrada y se añadieron 400 ml de PEG 400.

6.2 Preparación de formulaciones de fármaco

10 Los fármacos se prepararon en una formulación de gel. La formulación de gel estaba formada por etanol absoluto, H<sub>2</sub>O, Carbopol® 980, solución de hidróxido sódico 0,1 N y el fármaco correspondiente.

6.3 Experimentos de permeación

15 Para los experimentos se usó piel preparada como dermatoma extraída de abdominoplastia y se almacenó a -20 °C. Se usó un sistema de difusión celular de flujo continuo PermeGear (In-Line, Hellertown, PA) para los estudios de permeación de piel.

20 Las células en difusión se mantuvieron a 32 °C con un baño de agua con circulación. La piel de epidermis humana se colocó en la célula de difusión con el estrato córneo (capa superior de la piel) enfrentado al compartimento donante. El área de permeación de la piel era de 0,95 cm<sup>2</sup>. Se recogieron datos de un donante de piel humano con tres células de difusión por tratamiento.

25 La solución receptora era PEG 400 acuoso al 40 % y caudal se ajustó a 0,8 ml/h. Cada célula se cargó con 50 μl de formulación de gel que se frotó en la piel durante 15 segundos con un bastoncillo revestido con Teflón. La formulación se aplicó para asegurar una cobertura completa. Las células en difusión se cubrieron con una protección para la duración del estudio.

30 Las muestras se recogieron en viales de centelleo en incrementos de 3 h durante 24 h. Todas las muestras se almacenaron a 4 °C hasta que se extrajeron. Una alícuota (500 μl) de la muestra de difusión de PEG 400 al 40 % se puso en un vial para HPLC silanizado y se añadieron 500 μl de acetonitrilo a la muestra, se protegió y se sometió a agitación vorticial.

35 Al final del experimento, la piel se lavó con 700 μl de acetonitrilo y de los 700 μl de acetonitrilo, una alícuota de 10 μl se diluyó en un vial de centelleo que contenía 10 ml de acetonitrilo. Los viales se sometieron a agitación vorticial y a continuación se sonicaron durante 15 min. Se retiró una alícuota de 1 ml y se transfirió en un vial para HPLC silanizado para análisis.

40 Al final del experimento, el tejido de piel se retiró de la célula en difusión, se aclaró con agua nanopura durante 30 segundos, y se secó dos veces con una pasa con alcohol. La piel se separó con cinta dos veces usando cinta de libro (Scotch™, 3 M, St. Paul, MN) para retirar la formulación de fármaco que se adhería a la superficie del tejido. El área de piel en contacto con el fármaco se extirpó, se cortó y se colocó en un vial de centelleo pesado previamente. Se añadieron diez ml de acetonitrilo al vial y el fármaco se extrajo de la piel mediante agitación a temperatura ambiente durante una noche. Las muestras se analizaron por HPLC.

45

**7.0 Método analítico**

Columna	Columna Spheri de 5 μm para fase inversa C8 Brownlee®, (4,6 x 220 mm) con una columna protectora de 7 μm para fase inversa C8 Brownlee® (3,2 x 150 mm)
Fase móvil	acetonitrilo:ácido trifluoroacético al 0,05 % a 90:10 con acetonitrilo al 5 % o acetonitrilo:ácido trifluoroacético al 0,05 % a 65:35 con acetonitrilo al 5 %
Caudal	1,5 ml/min
Longitud de onda	210 nm
Volumen de inyección	100 μl (muestras de difusión y patrones correspondientes) 20 μl (muestras de piel, muestras del donante, y patrones correspondientes)
Tiempo de ejecución	20-23 min
Tiempos de retención	Δ <sup>9</sup> -tetrahidrocannabinol = 3,9, 21,2 min ALL00153 = 17,9 min ALL00154 = 20,0 min



## 8.0 Análisis de datos

La cantidad acumulativa de fármaco recogida en el compartimento receptor se representó con una función de tiempo. El valor del flujo para un experimento dado se obtuvo a partir de la representación de la pendiente de una porción en estado estacionario de la cantidad acumulativa de fármaco permeado con respecto al tiempo. El desfase temporal se obtuvo a partir de la representación de la intersección con el eje x de la porción en estado estacionario de la cantidad acumulativa de fármaco permeado con respecto al tiempo. Los resultados combinados del profármaco administrado y  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol del profármaco se enumeran como " $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol total". Estos valores representan los datos como equivalentes de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol administrados en forma de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol y/o profármaco.

## SECCIÓN III. TABLAS

Tabla 12.  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol y profármacos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol

Compuesto	Fórmula molecular	Peso molecular
$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol	$C_{21}H_{30}O_2$	314,46
ALL00153	$C_{26}H_{39}NO_3$	413,59
ALL00154	$C_{23}H_{32}O_4$	372,50
ALL00155	$C_{26}H_{38}O_7$	462,58

Tabla 13. Datos de permeación de THC (n = 3), ALL00153 (n = 3), y ALL00154 (n = 1) en formulación de gel con fluido receptor de PEG 400 acuoso al 40 %

Compuesto	conc en piel a 24 h ( $\mu\text{mol/g}$ )	cant acumulativa a 24 h (nmol)	Flujo ( $\text{nmol/cm}^2/\text{h}$ )	Aumento del flujo	Desfase temporal (h)
tetrahidrocannabinol (THC)	$3,6 \pm 1,7$	$3,1 \pm 0,8$	$0,17 \pm 0,02$	-	$4,6 \pm 3,2$
tetrahidrocannabinol* total	$2,9 \pm 0,2$	$3,1 \pm 1,3$	$0,18 \pm 0,002$	1,06	$8,7 \pm 6,7$
ALL00153	$1,6 \pm 0,03$	ND	-		-
THC de ALL00153	$1,3 \pm 0,1$	$3,1 \pm 1,3$	$0,18 \pm 0,002$		$8,7 \pm$
tetrahidrocannabinol* total	$2,6 \pm 1,5$	$40,7 \pm$	$3,37 \pm$	19,82	$12,4 \pm$
ALL00154	$2,6 \pm 1,5$	$39,2 \pm$	$3,23 \pm$		$12,2 \pm$
THC de ALL00154	ND	$1,6 \pm$	-		-

\* THC total = equivalentes de tetrahidrocannabinol total administrados en forma de tetrahidrocannabinol y/o profármaco

Tabla 14. Estabilidad en plasma de profármacos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol

Profármaco	% de Profármaco en el tiempo (h)			
	0	1	21	24
ALL00153	98	72	48	41
ALL00154	95	0	0	0

### Ejemplo 3

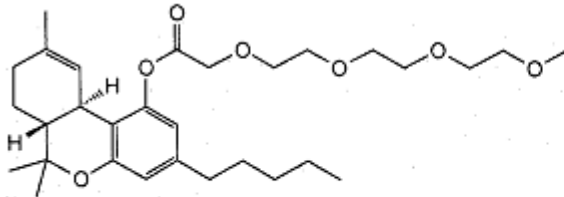
## SECCIÓN I. SUMARIO

El objetivo era sintetizar profármacos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol adicionales y evaluar la permeación de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol y sus profármacos a través de piel abdominal humana *in vitro*. Se sintetizaron diez profármacos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol y ocho se sometieron a ensayo. Los profármacos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol sintetizados se analizaron para estabilidad en plasma para controlar la tasa de conversión en  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol. Los candidatos potenciales se convertirían rápidamente en  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol en plasma mientras que los profármacos estables se convertirían muy poco. El procedimiento se realizó para identificar sistemáticamente compuestos sin bioconversión en el compuesto precursor. El flujo a través de células de difusión se usó para los

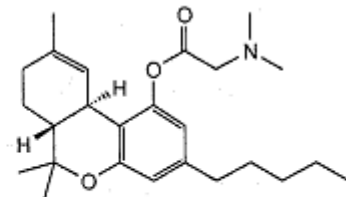
estudios de permeación. El fluido receptor usado para los estudios de permeación fue PEG (polietilenglicol) 400 acuoso al 40 %. La solución donante estaba formada por propilenglicol (PG):H<sub>2</sub>O:miristato de isopropilo (IPM) a 90:8:2. Los valores del flujo y del desfase temporal de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol y profármacos de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol se obtuvieron a partir de los perfiles de permeación. La acumulación de fármaco en la piel después de un experimento de difusión de 24 h se determinó como peso de tejido húmedo en μmol/g.

**Sección II. Metodología**

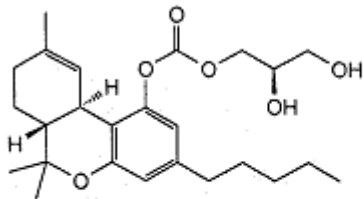
**1.0 Finalidad:** Sintetizar profármacos de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol y evaluar la permeación en piel humana de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol y profármacos de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol *in vitro*. Los siguientes compuestos se sintetizaron:



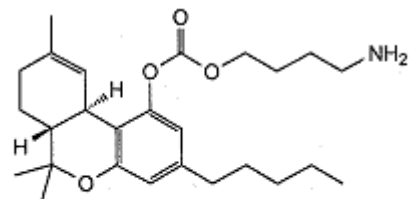
ALL00117  
 PM: 518,68  
 Fórmula: C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>7</sub>



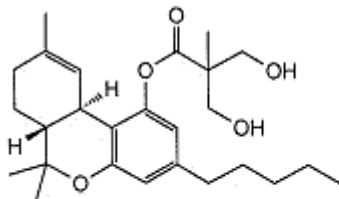
ALL00118  
 PM: 399,57  
 Fórmula: C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>



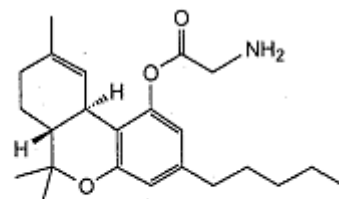
ALL00126  
 PM: 432,55  
 Fórmula: C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>



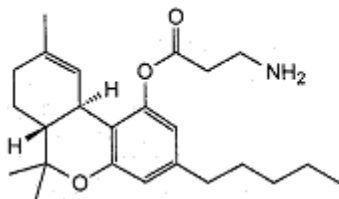
ALL00127  
 PM: 429,59  
 Fórmula: C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>



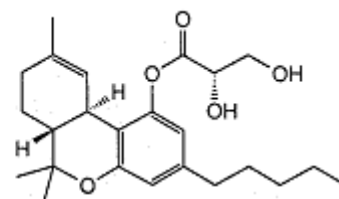
ALL00129  
 PM: 430,58  
 Fórmula: C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>



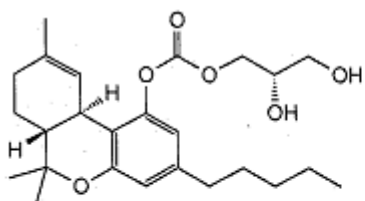
ALL00130  
 PM: 371,51  
 Fórmula: C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>



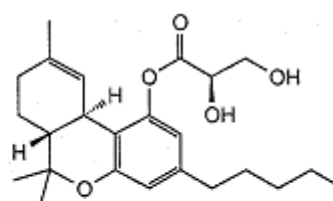
ALL00133  
 PM: 385,54  
 Fórmula: C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>



ALL00134  
 PM: 402,52  
 Fórmula: C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>



ALL00138  
 PM: 432,55  
 Fórmula: C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>



ALL00144  
 PM: 402,52  
 Fórmula: C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>

## 2.0 Detalles de la piel

- 5 Las muestras de piel usadas en los siguientes experimentos se obtuvieron a partir de cirugía de reducción abdominal y dermatoma hasta un espesor de aproximadamente 200  $\mu$ m. Las muestras de piel usadas en el presente documento se congelaron a -20  $^{\circ}$ C durante menos de seis meses.

## 3.0 Compuestos químicos

- 10 El ácido trifluoroacético, trietilamina, sulfato de gentamicina, miristato de isopropilo (IPM), diclorometano, bicarbonato sódico, 4-dimetilaminopiridina, cloruro de t-butildimetilsililo, 1-octanotiol, R-(+)-1-bencilglicerol, y carbamato de Fmoc-N-(4-hidroxi-butilo) se adquirieron a través de Fisher Scientific (Fairlawn, NJ). El metanol (calidad para HPLC), acetonitrilo (calidad para HPLC), N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), imidazol, trifluorometanosulfonato de cinc, N,N-dimetilglicina, y polietilenglicol 400 (PEG 400) se adquirieron a través de VWR  
 15 (West Chester, PA). El delta-9-tetrahidrocannabinol, propilenglicol (PG), trietilenglicol, (S)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de metilo, (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de metilo, (R)-(-)-Solcetal, sal de dicitlohexilamonio de N-(2-nitrofenilsulfenil)glicina, trifosgeno, trihidrofluoruro de trietilamina, y tiofenol se adquirieron en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). El cloroformo y el sulfato sódico anhidro se obtuvieron en la  
 20 Universidad de Kentucky Chemical Stores (Lexington, KY). El argón y el nitrógeno purificado previamente se adquirieron en Scott Gross Company (Lexington, KY). El agua nanopura se obtuvo en un sistema de filtración de agua Ultrapura NANOpure<sup>®</sup> Diamond<sup>™</sup> de Barnstead (Dubuque, IA). Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con procedimientos de la bibliografía: 5-carboxi-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano (Macromolecules, 31,4061, 1998), ácido 3,6,9,12-tetraoxatridecanoico (Macromolecules, 39 (12), 3978 - 3979, 2006.), y N-(2-nitrofenilsulfenil)- $\beta$ -alanina  
 25 (JACS, 85, 3660, 1963).

## 4.0 Síntesis de profármacos de $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)

### 4.1 Síntesis de ALL00117 (éster de 3,6,9,12-tetraoxatridecanoilo de $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol)

- 30 El THC (200 mg, 0,0004 mol) se disolvió en aproximadamente 10 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Después, 3,6,9,12-tetraoxatridecanoico ácido (43,3 mg, 0,195 mmol) en diclorometano (1,75 ml) se añadió seguido de 4-dimetilaminopiridina (1,8 mg, 0,015 mmol) y N,N'-dicitlohexilcarbodiimida (49,5 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La  
 35 mezcla se filtró, se concentró a presión reducida y se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (gradiente de 4:1,2:1, 1:1,0:1). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida, se disolvieron en hexano con unas gotas de acetato de etilo, se filtraron y se concentraron de nuevo para proporcionar ALL00117 (65,5 mg, 65 %) en forma de un aceite.

- 40 Para ALL00117, la RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) fue como sigue a continuación:  $\delta$  = 6,57 (1H, d, J = 1,8, H-4); 6,42 (1H, d, J = 1,8, H-2); 5,86-6,90 (1H, m, H-10); 4,42 (2H, s, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,88-3,76 (2H, m, PEG); 3,75-3,64 (8H, m, PEG); 3,58-3,54 (2H, m, PEG); 3,39 (s, 3H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 3,11-3,03 (1H, m, H-10a); 2,49 (2H, t, J = 8,3, ArCH<sub>2</sub>); 2,09-2,17 (2H, m); 1,85-1,94 (1H, m); 1,62-1,70 (4H, m); 1,52-1,62 (2H, m); 1,41 (3H, s, 6 $\beta$ -Me); 1,24-1,41 (5H, m); 1,09 (3H, s, 6 $\alpha$ -Me); 0,88 (3H, t, J = 7,0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

- 45 4.2 Síntesis de ALL00118 (éster de N,N-dimetilglicilo de  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol).

- El mismo procedimiento que para ALL00117 (tiempo de reacción), partiendo de N,N-dimetilglicina, THC (150 mg, 0,3 mmol), N,N'-dicitlohexilcarbodiimida (49,5 mg, 0,24 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1,8 mg, 0,015 mmol) en  
 50 diclorometano (1,75 ml) proporcionó 8 mg (4 %) de ALL00118 en forma de un aceite.

Para ALL00118, la RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) fue como sigue a continuación:  $\delta$  = 6,55 (1H, d, J = 1,8, H-4); 6,41 (1H, d, J = 1,8, H-2); 5,89-5,92 (1H, m, H-10); 3,43 (2H, s, COCH<sub>2</sub>); 3,04-3,12 (1H, m, H-10a); 2,49 (2H, t, J = 7,8,

ArCH<sub>2</sub>); 2,44 (6H, s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,09-2,16 (2H, m); 1,85-1,93 (1H, m); 1,62-1,70 (4H, m); 1,52-1,61 (2H, m); 1,40 (3H, s, 6 $\beta$ -Me); 1,23-1,40 (5H, m); 1,08 (3H, s, 6 $\alpha$ -Me); 0,88 (3H, t, J = 7,0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 4,3 Síntesis de ALL00126 (carbonato de $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol y (R)-2,3-dihidroxipropilo)

5 El (S)-2,3-Bis(t-butildimetilsililoxi)propan-1-ol se preparó a partir de (R)-(+)-1-bencilglicerol a través de reacción con cloruro de t-butildimetilsililo en presencia de imidazol y posterior desbencilación catalítica (Pd al 10 %/C, acetato de etilo).

10 A una solución agitada de (S)-2,3-bis(t-butildimetilsililoxi)propan-1-ol (129 mg, 0,3836 mmol) en diclorometano (0,6 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón se añadió trietilamina (38,8 mg, 53,5  $\mu$ l, 0,3836 mmol), seguido de trifosgeno (37,9 mg, 0,1279 mmol) y la agitación se continuó a 0 °C durante 3 h. La mezcla se transfirió posteriormente a una solución de THC (88,0 mg, 0,28 mmol) y trietilamina (38,8 mg, 53,5  $\mu$ l, 0,3836 mmol) en diclorometano (0,6 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón con agitación. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (3 ml) y se filtró. El filtrado se concentró, se disolvió en acetato de etilo (1 ml) y se concentró de nuevo. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (gradiente de 40:1,30:1,20:1) para proporcionar 120,1 mg (65 %) de carbonato de THC (S)-2,3-bis(t-butildimetilsililoxi)propilo en forma de un aceite.

20 El carbonato de THC (S)-2,3-bis(t-butildimetilsililoxi)propilo se disolvió en diclorometano (200  $\mu$ l), se enfrió a -15 °C y se trató con 200  $\mu$ l de solución 2 N fría de trihidrofluoruro de trietilamina. La mezcla de reacción se dejó a 5 °C durante 65 h. La mezcla se vertió a un exceso de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico/acetato de etilo enfriada a 0 °C con agitación vigorosa. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (gradiente de 3:1, 2:1, 1:1) para proporcionar 60,5 mg (77 %) de carbonato de THC (R)-2,3-dihidroxipropilo (ALL00126) en forma de un aceite.

30 Para ALL00126, la RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) fue como sigue a continuación:  $\delta_{\square}$  = 6,58 (1H, d, J = 1,8, H-4); 6,50 (1H, d, J = 1,6, H-2); 5,96-6,00 (1H, m, H-10); 4,30-4,39 (2H, m); 4,00-4,08 (1H, m); 3,64-3,81 (2H, m); 3,11-3,19 (1H, m, H-10a); 2,58 (1H, d, J = 5,1); 2,46-2,53 (2H, m); 2,11-2,20 (2H, m); 2,07 (1H, t a, J = 6,0); 1,86-1,95 (1H, m); 1,62-1,72 (4H, m); 1,52-1,62 (2H, m); 1,41 (3H, s, 6 $\beta$ -Me); 1,23-1,40 (5H, m); 1,09 (3H, s, 6 $\alpha$ -Me); 0,88 (3H, t, J = 7,0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 4.4 Síntesis de ALL00127 (carbonato de $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol y 4-aminobutilo)

35 A una solución agitada de carbamato de Fmoc-N-(4-hidroxibutilo) (40,2 mg, 0,129 mmol) en diclorometano seco (0,5 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón se añadió trietilamina (13,05 mg, 18  $\mu$ l, 0,129 mmol), seguido de trifosgeno (13,4 mg, 0,04515 mmol) y la agitación se continuó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se transfirió posteriormente a una solución de THC (47,2 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (15,2 mg, 20,9  $\mu$ l, 0,15 mmol) en diclorometano (0,5 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón mientras se agitaba. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (3 ml) y se filtró. El filtrado se concentró, se disolvió en acetato de etilo (1 ml) y se concentró de nuevo para proporcionar 87,3 mg de un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase normal (ZORBAX RX- SIL, 9,4 x 250 mm, 5  $\mu$ m) con hexano-acetato de etilo (3:1) para proporcionar 41,8 mg (50 %) de carbonato de THC y 4-(Fmoc-amino)butilo en forma de un aceite.

50 El carbonato de THC y 4-(Fmoc-amino)butilo (65,7 mg, 0,10 mmol) se disolvió en 1,5 ml de solución de 1-octanotiol al 10 % (v/v) en acetonitrilo. Se añadió una solución de DBU (10 % (v/v), 37,2  $\mu$ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La segunda porción de la solución de DBU (37,2  $\mu$ l) se añadió y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se cargó directamente sobre gel de sílice y se cromatografió con diclorometano-metanol (gradiente de 1:0, 30:1, 20:1, 10:1, 5:1). Las fracciones combinadas que contenían el producto (carbonato de  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol y 4-aminobutilo) se diluyeron con cloroformo, se concentraron a 25 °C hasta ~ 0,3 ml, se diluyeron con cloroformo y se concentraron. El aceite restante (29 mg, 67 %) se disolvió inmediatamente en cloroformo y se almacenó a -20 °C.

55 Para ALL00127, la RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) fue como sigue a continuación:  $\delta_{\square}$  = 6,56 (1H, d, J = 1,8, H-4); 6,50 (1H, d, J = 1,8, H-2); 5,98-6,12 (1H, m, H-10); 4,20-4,32 (2H, m); 3,11-3,19 (1H, m, H-10a); 2,76 (2H, t, J = 7,0); 2,49 (2H, t, J = 7,8); 2,10-2,18 (2H, m); 1,87-1,94 (1H, m); 1,75-1,83 (2H, m); 1,63-1,72 (4H, m); 1,50-1,63 (6H, m); 1,41 (3H, s, 6 $\beta$ -Me); 1,23-1,40 (5H, m); 1,09 (3H, s, 6 $\alpha$ -Me); 0,88 (3H, t, J = 6,9, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 4.5 Síntesis de ALL00129 (3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato de $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol)

65 A una solución agitada de THC (23,1 mg, 0,07346 mmol) y 5-carboxi-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano (15,4 mg, 0,08815 mmol) en diclorometano (0,4 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (1,5 mg, 0,007346 mmol), seguido de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (20,5 mg, 0,09917 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron porciones adicionales de 5-carboxi-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano (15 mg, 0,08611 mmol), 4-

dimetilaminopiridina (3 mg, 0,0145 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (18 mg, 0,08724 mmol) y se agitó durante un periodo adicional de 3,5 h. La mezcla se diluyó con hexano (0,4 ml), se filtró, se concentró a presión reducida y se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (gradiente de 10:1,8:1,5:1) para proporcionar acetónido de 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato de THC (25,7 mg, 55 %) en forma de un aceite.

5 Se añadió trifluorometanosulfonato de cinc (25 mg) a una solución de acetónido de 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato de THC (20,56 mg, 0,04369 mmol) y 1-octanotiol (100 µl) en diclorometano (1,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC en fase normal (ZORBAX RX-SIL, 5 µm, 9,4 x 250 mm, hexano-acetato de etilo (1:1)) para proporcionar 10 8,36 mg (44 %) de 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato de THC (ALL00129) en forma de un aceite. La CL-EM fue como sigue a continuación: 431,201 (M+H<sup>+</sup>, 100 %), 315,158 (92 %).

#### 4.6 Síntesis de ALL00130 (glicinato de Δ<sup>9</sup>-Tetrahidrocannabinol)

15 La N-(2-nitrofenilsulfenil)glicina se liberó de la sal de diciclohexilamonio por extracción en tampón de citrato a pH 3,5 con diclorometano.

El mismo procedimiento que para ALL00134 (tiempo de reacción total 8 h), partiendo de THC (20,6 mg), N-(2-nitrofenil-sulfenil)glicina (18,1 mg), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (19 mg) y 4-dimetilaminopiridina (0,8 mg) en 20 diclorometano, con adiciones posteriores (en tres porciones) de N-(2-nitrofenilsulfenil)glicina (25 mg) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (26 mg) proporcionó, después de HPLC en fase normal (ZORBAX RX-SIL, 5 µm, 9,4 x 250 mm, hexano-acetato de etilo 70:30), 5,1 mg de N-(2-nitrofenilsulfenil)glicinato de THC en forma de un aceite de color amarillo.

25 El N-(2-nitrofenilsulfenil)glicinato de THC (6,1 mg, 0,0116 mmol) se disolvió a temperatura ambiente en diclorometano seco que contenía un 10 % (v/v) de tiofenol y un 1,5 % (v/v) de TFA (100 µl). Después de 5 min la mezcla se inactivó mediante la adición de 120 µl de trietilamina al 3 % en DCM (a 0 °C). La solución del producto en bruto se cromatografió directamente sobre gel de sílice con diclorometano-metanol (gradiente de 1:0, 20:1, 10:1,5:1). 30 Las fracciones combinadas que contenían el producto se diluyeron con cloroformo, se concentraron a 25 °C hasta ~ 3 ml, se diluyeron con cloroformo y se concentraron de nuevo hasta ~0,5 ml. La solución de producto se diluyó con cloroformo de nuevo (~5 ml) y se concentró a sequedad. El aceite restante se disolvió inmediatamente en cloroformo, se concentró a sequedad (2,49 mg, 58 %), y se disolvió inmediatamente en cloroformo para proporcionar una solución de reserva de glicinato de THC (ALL00130) almacenada a -20 °C.

35 Para ALL00130, la RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) fue como sigue a continuación: δ<sub>□</sub> = 6,56 (1H, d, J = 1,7, H-4); 6,41 (1H, d, J = 1,8, H-2); 5,88-5,92 (1H, m, H-10); 3,70 (2H, sistema AB, COCH<sub>2</sub>); 3,00-3,09 (1H, m, H-10a); 2,46-2,55 (2H, m); 2,10-2,20 (2H, m); 1,85-1,98 (1H, m); 1,62-1,73 (4H, m); 1,50-1,62 (5H, m); 1,41 (3H, s, 6β-Me); 1,23-1,40 (5H, m); 1,09 (3H, s, 6α-Me); 0,88 (3H, t, J = 7,0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 40 4.7 Síntesis de ALL00133 (β-alaninato de Δ<sup>9</sup>-Tetrahidrocannabinol)

El mismo procedimiento que para ALL00134 (tiempo de reacción 3 h), partiendo de THC (31,4 mg, 0,10 mmol), N-(2-nitrofenilsulfenil)-β-alanina (36,6 mg, 0,13 mmol), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (34 mg, 0,165 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (5,1 mg, 0,025 mmol) en diclorometano (0,5 ml) proporcionó, después de cromatografía sobre 45 gel de sílice con hexano - acetato de etilo (gradiente de 10:1,6:1), 42,2 mg (78 %) de N-(2-nitrofenilsulfenil)-β-alaninato de THC en forma de un aceite de color amarillo.

El N-(2-nitrofenilsulfenil)-β-alaninato de THC (35,8 mg, 0,0665 mmol) se disolvió a temperatura ambiente en diclorometano seco que contenía un 10 % (v/v) de tiofenol y un 1,5 % (v/v) de TFA (150 µl). Después de 10 min la 50 mezcla se inactivó mediante la adición de 180 µl de trietilamina al 3 % en DCM (a 0 °C). La solución de producto en bruto se cromatografió directamente sobre gel de sílice con diclorometano-metanol (gradiente de 1:0, 30:1,20:1, 10:1, 7:1). Las fracciones combinadas que contenían el producto se diluyeron con cloroformo, se concentraron a 24 °C hasta ~ 3 ml, se diluyeron con cloroformo y se concentraron de nuevo hasta ~0,5 ml. La solución de producto se diluyó con cloroformo de nuevo (~5 ml) y se concentró a sequedad. El aceite restante se disolvió inmediatamente en cloroformo, se concentraron a sequedad (11,47 mg, 45 %), y se disolvió inmediatamente en cloroformo para 55 proporcionar una solución de reserva de β-alaninato de THC (ALL00133) almacenada a -20 °C.

Para ALL00133, la RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) fue como sigue a continuación: δ<sub>□</sub> = 6,55 (1H, d, J = 1,5, H-4); 6,41 (1H, d, J = 1,5, H-2); 5,93-5,97 (1H, m, H-10); 2,98-3,16 (3H, m, H-10a y CH<sub>2</sub>N); 2,66-2,84 (2H, m, COCH<sub>2</sub>); 2,45- 60 2,53 (2H, m); 2,10-2,20 (2H, m); 1,75-1,99 (3H, m); 1,62-1,73 (4H, m); 1,50-1,62 (2H, m); 1,41 (3H, s, 6β-Me); 1,23-1,40 (5H, m); 1,09 (3H, s, 6α-Me); 0,88 (3H, t, J = 6,9, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 4.8 Síntesis de ALL00134 ((S)-2,3-dihidroxiopropanoato de Δ<sup>9</sup>-Tetrahidrocannabinol)

65 A una solución agitada de THC (31,4 mg, 0,1 mmol) y (S)-4-carboxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (22,1 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (0,4 ml), se añadió 4-dimetilaminopiridina (5,2 mg, 0,025 mmol) seguido de N,N'-

diciclohexilcarbodiimida (34,0 mg, 0,165 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con hexano (0,4 ml), se filtró, se concentró a presión reducida y se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (gradiente de 30:1,20:1) para proporcionar acetónido de (S)-2,3-dihidroxiopropanoato de THC (22,7 mg, 51 %) en forma de un aceite.

5 El trifluorometanosulfonato de cinc (10 mg, 0,0275 mmol) se añadió a una solución de acetónido de (S)-2,3-dihidroxiopropanoato de THC (26,9 mg, 0,0532 mmol) y 1-octanotiol (93,4 mg, 111  $\mu$ l, 0,6385 mmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (gradiente de 4:1, 3:1,2:1) para proporcionar  
10 18,1 mg (84 %) de (S)-2,3-dihidroxiopropanoato de THC (ALL00134) en forma de un aceite.

Para ALL00134, la RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) fue como sigue a continuación:  $\delta_{\text{H}}$  = 6,59 (1H, d, J = 1,7, H-4); 6,44 (1H, d, J = 1,8, H-2); 5,85-5,89 (1H, m, H-10); 4,50-4,55 (1H, m); 4,00-4,14 (2H, m); 3,11 (1H, d, J = 5,7); 3,02-3,10 (1H, m, H-10a); 2,47-2,54 (2H, m); 2,19 (1H, t, J = 6,8); 2,11-2,19 (2H, m); 1,87-1,94 (1H, m); 1,62-1,71 (4H, m);  
15 1,52-1,62 (2H, m); 1,41 (3H, s, 6 $\beta$ -Me); 1,23-1,39 (5H, m); 1,09 (3H, s, 6 $\alpha$ -Me); 0,88 (3H, t, J = 6,9,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

#### 4.9 Síntesis de ALL00138 (carbonato de $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol y (S)-2,3-dihidroxiopropilo)

A una solución agitada de (R)-(-)-Solcetal (22,2 mg, 0,168 mmol) en diclorometano (0,4 ml) a 0  $^\circ\text{C}$  en una atmósfera de argón, se añadió trietilamina (17,7 mg, 24,4  $\mu$ l, 0,175 mmol), seguido de trifosgeno (16,6 mg, 0,056 mmol) a medida que la agitación continuaba a 0  $^\circ\text{C}$  durante 4 h. La mezcla se transfirió posteriormente a una solución de THC (44,0 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (18,4 mg, 25,4  $\mu$ l, 0,182 mmol) en diclorometano (0,4 ml) en una atmósfera de argón a 0  $^\circ\text{C}$  con agitación. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (2 ml) y se filtró. El filtrado se concentró, se disolvió en acetato de etilo (1 ml) y se concentraron de nuevo. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (gradiente de 30:1,20:1, 10:1) para proporcionar 34,5 mg (52 %) de acetónido de carbonato de THC y (S)-2,3- dihidroxiopropilo.

El trifluorometanosulfonato de cinc (12,1 mg, 0,0333 mmol) se añadió a una solución de acetónido de carbonato de THC y (S)-2,3-dihidroxiopropilo (30,5 mg, 0,06447 mmol) y 1-octanotiol (94,3 mg, 112  $\mu$ l, 0,6447 mmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (gradiente de 3:1,2:1, 1:1) para proporcionar 18,8 mg (67 %) de carbonato de THC y (S)-2,3-dihidroxiopropilo (ALL00138) en forma de un aceite.

Para ALL00138, la RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) fue como sigue a continuación:  $\delta_{\text{H}}$  = 6,58 (1H, d, J = 1,7, H-4); 6,50 (1H, d, J = 1,8, H-2); 5,96-6,00 (1H, m, H-10); 4,27-4,41 (2H, m); 4,00-4,08 (1H, m); 3,64-3,81 (2H, m); 3,11-3,19 (1H, m, H-10a); 2,46-2,52 (3H, m); 2,11-2,19 (2H, m); 1,85-1,98 (2H, m); 1,62-1,72 (4H, m); 1,52-1,62 (2H, m); 1,41 (3H, s, 6 $\beta$ -Me); 1,23-1,40 (5H, m); 1,09 (3H, s, 6 $\alpha$ -Me); 0,88 (3H, t, J = 7,0,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

#### 4.10 Síntesis de ALL00144 (carbonato de $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol y (R)-2,3-dihidroxiopropilo)

El mismo procedimiento que para ALL00134 partiendo de THC (42,79 mg, 0,136 mmol), (R)-4-carboxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (23,85 mg, 0,163 mmol), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (39,2 mg, 0,190 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (3,3 mg, 0,027 mmol) en diclorometano proporcionó, después de cromatografía sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo 9:1, 46,96 mg (78 %) de acetónido de (R)-2,3-dihidroxiopropanoato de THC en forma de un aceite.

El trifluorometanosulfonato de cinc (25 mg) se añadió a una solución de acetónido de (R)-2,3-dihidroxiopropanoato de THC (46,96 mg) y 1-octanotiol (100  $\mu$ l) en diclorometano (1,6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se cromatografió usando HPLC en fase normal (ZORBAX RX-SIL, 5  $\mu$ m, 9,4 x 250 mm, hexano-acetato de etilo 65:35) para proporcionar 11,85 mg (28 %) de (R)-2,3- dihidroxiopropanoato de THC (ALL00144) en forma de un aceite. La CL-EM fue como sigue a continuación: 403,137 (M+H $^+$ , 100 %), 315,142 (61 %).

### 5.0 Estudios de estabilidad en plasma

55 Se preparó aproximadamente 1 mg/ml de solución de reserva de cada profármaco en 100  $\mu$ l de etanol y 900  $\mu$ l de acetonitrilo. A continuación, se añadieron diez  $\mu$ l de solución de reserva en 1 ml de plasma y se sometió a agitación vorticial. Las muestras se mantuvieron selladas en un vial de color ámbar y se obtuvieron muestras para analizar la bioconversión en el compuesto precursor.

### 6.0 Preparación de formulaciones de fármaco

#### 6.1 Preparación del fluido receptor

65 El fluido receptor se preparó midiendo 600 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  nanopura en un cilindro graduado. El  $\text{H}_2\text{O}$  se filtró a través de un filtro de 0,2  $\mu$  (Millipore, Billerica, MA). Se añadieron 50 mg de gentamicina al  $\text{H}_2\text{O}$  filtrada y se añadieron 400 ml de PEG 400.

6.2 Preparación de formulaciones de fármaco

Los profármacos se prepararon en una solución de PG:H<sub>2</sub>O:IPM a 90:8:2. Para esta solución, la cantidad apropiada de fármaco se pesó en un tubo de cultivo silanizado de vidrio y se añadió IPM, a continuación se añadieron 50 µl de PG para revestir el fármaco, a continuación se añadieron 247 µl de PG adicionales y la solución de donante se sometió a agitación vorticial de nuevo. Por último, se añadieron 26 µl de agua.

6.3 Experimentos de permeación

(i) Para los experimentos se usó piel preparada como dermatoma extraída de abdominoplastia y se almacenó a -20 °C. Se usó un sistema de difusión celular de flujo continuo PermeGear (In-Line, Hellertown, PA) para los estudios de permeación de piel.

(ii) Las células en difusión se mantuvieron a 32 °C con un baño de agua con circulación. La piel de epidermis humana se colocó en la célula de difusión con el estrato córneo (capa superior de la piel) enfrentado al compartimento donante. El área de permeación de la piel era de 0,95 cm<sup>2</sup>. Se recogieron datos de un donante de piel humano con tres células de difusión por tratamiento.

(iii) La solución receptora era PEG 400 acuoso al 40 % y caudal se ajustó a 0,8 ml/h. Cada célula se cargó con 90-100 µl de la formulación de fármaco correspondiente (solución donante). La formulación se aplicó para asegurar una cobertura completa. Las células en difusión se cubrieron con una protección para la duración del estudio.

(iv) Las muestras se recogieron en viales de centelleo en incrementos de 3 h durante 24 h o 1,5 h durante 12 h, y a continuación 3 h hasta 24 h. Todas las muestras se almacenaron a 4 °C hasta que se extrajeron. Una alícuota (500 µl) de la muestra de difusión de PEG 400 al 40 % se puso en un vial para HPLC silanizado y se añadieron 500 µl de acetonitrilo a la muestra, se protegió y se sometió a agitación vorticial.

(v) Al final del experimento, el tejido de piel se retiró de la célula en difusión, se aclaró con agua nanopura, y se hizo transferencia en seco con una toalla de papel. La piel se separó con cinta dos veces usando cinta de libro (Scotch™, 3 M, St. Paul, MN) para retirar la formulación de fármaco que se adhería a la superficie del tejido. El área de piel en contacto con el fármaco se extirpó, se cortó y se colocó en un vial de centelleo pesado previamente. Se añadieron diez ml de acetonitrilo al vial y el fármaco se extrajo de la piel mediante agitación a temperatura ambiente durante una noche. Las muestras se inyectaron directamente en la HPLC o las muestras se diluyeron 10x con acetonitrilo adicional antes de su análisis por HPLC.

(vi) Al final del experimento, se retiró una alícuota de 10 µl de solución donante y se añadió a un vial de centelleo que contenía 10 ml de acetonitrilo. Los viales se sometieron a agitación vorticial y a continuación se sonicaron durante 15 min. Se retiró una alícuota de 1 ml y se transfirió en un vial para HPLC silanizado para análisis.

7.0 Método analítico

<b>Columna</b>	Columna Spheri de 5 µm para fase inversa C8 Brownlee®, (4,6 x 220 mm) con una columna protectora de 7 µm para fase inversa C8 Brownlee® (3,2 x 150 mm) o una columna Symmetry® C <sub>18</sub> de 5 µm (2,1 x 150 mm) con una columna protectora Sentry Symmetry® C <sub>18</sub> 3,5 µm de (2,1 x 10 mm) de
<b>Fase móvil</b>	acetonitrilo:ácido trifluoroacético al 0,05 % a 70:30 con acetonitrilo al 5 %, acetonitrilo:ácido trifluoroacético al 0,05 % a 80:20 con acetonitrilo al 5 %, acetonitrilo:ácido trifluoroacético al 0,05 % a 90:10 con acetonitrilo al 5 %, o 50:50→90:10→50:50 (gradiente) de acetonitrilo:ácido trifluoroacético al 0,05 % con acetonitrilo al 5 %
<b>Caudal</b>	1,0 ml/min o 1,5 ml/min
<b>Longitud de onda</b>	210 nm
<b>Volumen de inyección</b>	100 µl (muestras de difusión y patrones correspondientes) 20 µl (muestras de piel, muestras del donante, y patrones correspondientes), las muestras de piel se inyectaron directamente en la columna o se diluyeron 10x con acetonitrilo adicional antes de su inyección en la columna
<b>Tiempo de ejecución</b>	9-16 min

<b>Tiempos de retención</b>	$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol = 6,0-6,1,6,7, 7,9, 8,7 min ALL00117 = 8,0 min ALL00118 = 13,9 min ALL00126 = 5,6 min ALL00127 = 4,4 min ALL00129 = 4,9, 6,6 min ALL00134 = 4,2-4,3 min ALL00138 = 4,3 min ALL00144 = 4,3 min
-----------------------------	--

**8.0 Análisis de Datos**

5 La cantidad acumulativa de fármaco recogida en el compartimento receptor se representó con una función de tiempo. El valor del flujo para un experimento dado se obtuvo a partir de la representación de la pendiente de una porción en estado estacionario de la cantidad acumulativa de fármaco permeado con respecto al tiempo. El desfase temporal se obtuvo a partir de la representación de la intersección con el eje x de la porción en estado estacionario de la cantidad acumulativa de fármaco permeado con respecto al tiempo. Los resultados combinados del profármaco administrado y  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol del profármaco se enumeran como " $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol total". Estos valores representan los datos como equivalentes de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol administrados en forma de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol y/o profármaco.

**SECCIÓN III. TABLAS**

15 Tabla 15. Estabilidad en plasma de profármacos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol

% Profármaco en el tiempo (h)									
Profármaco	0,1	0,5	1	2	2,5	3	3,5	5	24
ALL00117	100	-	35	-	7	-	5	-	-
ALL00118	100	-	94	86	81	-	-	-	15
ALL00126	100	-	3	-	1	-	1	-	-
ALL00127	100	-	100	-	91	-	85	-	-
ALL00129	100	-	100	-	-	98	-	-	83
ALL00134	96	61	-	15	-	-	-	0,8	0
ALL00138	30	0	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 16.  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol y profármacos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol

Compuesto	Fórmula molecular	Peso molecular
$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	314,46
ALL00117	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>7</sub>	518,68
ALL00118	C <sub>25</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>3</sub>	399,57
ALL00126	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>6</sub>	432,55
ALL00127	C <sub>26</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>4</sub>	429,59
ALL00129	C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> O <sub>5</sub>	430,58
ALL00130	C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>3</sub>	371,51
ALL00133	C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>3</sub>	385,54
ALL00134	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>	402,52
ALL00138	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>6</sub>	432,55
ALL00144	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>	402,52

20 Tabla 17. Datos de permeación de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (n = 2), ALL00117 (n = 3), ALL00118 (n = 3) y ALL00126 (n = 2) con una solución donante de PG:H<sub>2</sub>O:IPM a 90:8:2

Compuesto	conc en piel a 24 h (μmol/g)	cant acumulativa a 24 h (nmol)	Flujo (nmol/cm <sup>2</sup> /h)	Aumento del flujo	Desfase temporal (h)
-----------	------------------------------	--------------------------------	---------------------------------	-------------------	----------------------



$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC)	6,1 $\pm$ 1,9	16,3 $\pm$ 0,3	1,0 $\pm$ 0,3	-	5,8 $\pm$ 5,9
total $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol *	7,3 $\pm$ 1,8	3,7 $\pm$ 1,0	0,5 $\pm$ 0,1	0,45	15,4 $\pm$ 0,3
ALL00117	7,3 $\pm$ 1,8	3,0 $\pm$ 0,3	0,4 $\pm$ 0,1		15,1 $\pm$ 0,2
THC de ALL00117	ND	0,7 $\pm$ 0,7	-		-
$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol total *	13,5 $\pm$ 5,8	11,4 $\pm$ 0,7	0,9 $\pm$ 0,1	0,90	11,6 $\pm$ 0,2
ALL00118	9,8 $\pm$ 5,2	5,8 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,0		12,8 $\pm$ 0,1
THC de ALL00118	3,7 $\pm$ 0,6	5,6 $\pm$ 0,5	0,4 $\pm$ 0,0		10,2 $\pm$ 0,3
$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol total *	24,5 $\pm$ 5,8	89,4 $\pm$ 14,4	7,1 $\pm$ 0,2	7,13	10,6 $\pm$ 1,9
ALL00126	17,8 $\pm$ 4,8	69,7 $\pm$ 10,7	5,7 $\pm$ 0,0		10,8 $\pm$ 2,1
THC de ALL00126	6,7 $\pm$ 1,0	19,7 $\pm$ 3,7	1,4 $\pm$ 0,2		9,7 $\pm$ 1,1

Tabla 18. Datos de permeación de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (n=1), ALL00129 (n = 3), y ALL00138 (n = 3) con una solución donante de PG:H<sub>2</sub>O:IPM a 90:8:2

Compuesto	conc en piel a 24 h ( $\mu$ mol/g)	cant acumulativa a 24 h (nmol)	Flujo (nmol/cm <sup>2</sup> /h)	Aumento del flujo	Desfase temporal (h)
$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC)	17,4 $\pm$ 9,2	53,3 $\pm$ 0,0	3,2 $\pm$ 0,0	-	6,2 $\pm$ 0,0
$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol total *	19,6 $\pm$ 12,6	74,2 $\pm$ 8,1	4,8 $\pm$ 0,7	1,53	7,8 $\pm$ 1,3
ALL00129	19,6 $\pm$ 12,6	74,2 $\pm$ 8,1	4,8 $\pm$ 0,7		7,8 $\pm$ 1,3
THC de ALL00129	ND	ND	-		-
$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol total *	21,3 $\pm$ 7,3	37,6 $\pm$ 8,3	2,5 $\pm$ 0,5	0,79	8,1 $\pm$ 0,0
ALL00138	7,2 $\pm$ 4,8	18,2 $\pm$ 1,4	1,0 $\pm$ 0,0		5,9 $\pm$ 1,4
THC de ALL00138	14,1 $\pm$ 2,8	19,4 $\pm$ 6,9	1,4 $\pm$ 0,5		9,7 $\pm$ 0,4

5 Tabla 19. Datos de permeación de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (n = 2), ALL00127 (n = 3), ALL00134 (n = 3) y ALL00144 (n = 2) con una solución donante de PG:H<sub>2</sub>O:IPM a 90:8:2

Compuesto	conc en piel a 24 h ( $\mu$ mol/g)	cant acumulativa a 24 h (nmol)	Flujo (nmol/cm <sup>2</sup> /h)	Aumento del flujo	Desfase temporal (h)
$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC)	23,3 $\pm$ 1,7	29,8 $\pm$ 3,3	2,0 $\pm$ 0,3	-	8,7 $\pm$ 0,3
$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol total *	32,9 $\pm$ 27,7	15,6 $\pm$ 2,8	1,1 $\pm$ 0,3	0,53	8,6 $\pm$ 2,2
ALL00127	ND	ND	-		-
THC de ALL00127	32,9 $\pm$ 27,7	15,6 $\pm$ 2,8	1,1 $\pm$ 0,3		8,6 $\pm$ 2,2
$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol total *	25,3 $\pm$ 12,6	137,2 $\pm$ 5,8	8,5 $\pm$ 0,3	4,16	7,0 $\pm$ 0,2
ALL00134	24,5 $\pm$ 12,3	128,6 $\pm$ 5,1	8,0 $\pm$ 0,3		7,0 $\pm$ 0,1

THC de ALL00134	0,8 ± 0,2	8,6 ± 1,0	0,5 ± 0,0		6,5 ± 2,3
Δ <sup>9</sup> -tetrahydrocannabinol total *	69,7 ± 37,3	149,0 ± 57,9	9,3 ± 3,5	4,56	7,2 ± 0,2
ALL00144	65,5 ± 39,5	137,9 ± 55,2	8,6 ± 3,4		7,2 ± 0,1
THC de ALL00144	4,1 ± 2,2	11,1 ± 2,7	0,7 ± 0,1		6,6 ± 1,8

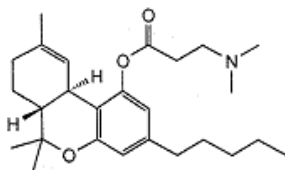
#### Ejemplo 4

### SECCIÓN I. SUMARIO

5 El objetivo era sintetizar profármacos de Δ<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol y evaluar la permeación de Δ<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol y sus profármacos a través de piel abdominal humana *in vitro*. Se sintetizó y se sometió a ensayo un profármaco de Δ<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol. El flujo a través de células de difusión se usó para los estudios de permeación. El receptor usado para los estudios de permeación fue PEG 400 acuoso al 40 %. La solución donante estaba formada por  
10 PG:H<sub>2</sub>O:IPM a 90:8:2. Los valores del flujo y del desfase temporal de Δ<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol y profármacos de Δ<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol se obtuvieron a partir de los perfiles de permeación. La acumulación de fármaco en la piel después de un experimento de difusión de 24 h se determinó como peso de tejido húmedo en μmol/g.

### SECCIÓN II. METODOLOGÍA

15 **1.0 Finalidad:** La finalidad era sintetizar profármacos de Δ<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol y evaluar la permeación en piel humana de Δ<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol y profármacos de Δ<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol *in vitro*. El siguiente compuesto se sintetizó:



ALL00153  
PM: 413,59  
Fórmula: C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub>

#### 2.0 Detalles de la piel

Las muestras de piel usadas en los siguientes experimentos fueron proporcionadas por Cooperative Human Tissue Network. Las muestras de piel usadas en el presente documento se congelaron a -20 °C durante menos de seis  
25 meses.

#### 3.0 Estudios de permeación de piel *in vitro*

##### 3.1 Preparación del fluido receptor

30 El fluido receptor se preparó midiendo 600 ml de H<sub>2</sub>O nanopura en un cilindro graduado. El H<sub>2</sub>O se filtró a través de un filtro de 0,2 μ (Millipore, Billerica, MA) y 400 ml de PEG 400 se añadió.

##### 3.2 Preparación de la formulación de fármaco

35 La formulación de fármaco se preparó en PG:H<sub>2</sub>O:IPM a 90:8:2. Para la solución, la cantidad apropiada de fármaco se pesó en un tubo de cultivo silanizado de vidrio y se añadieron 7 μl de IPM. A continuación, se añadieron 50 μl de PG y se sometió a agitación vorticial para obtener el fármaco en solución, a continuación se añadió el PG (247 μl) restante. Por último se añadió agua. Ambas soluciones de donante estaban saturadas.

##### 3.3 Experimentos de permeación

45 Para los experimentos se usó piel preparada como dermatoma extraída de abdominoplastia y se almacenó a -20 °C. Se usó un sistema de difusión celular de flujo continuo PermeGear (In-Line, Hellertown, PA) para los estudios de permeación de piel.

Las células en difusión se mantuvieron a 32 °C con un baño de agua con circulación. La piel de epidermis humana se colocó en la célula de difusión con el estrato córneo (capa superior de la piel) enfrentado al compartimento

donante. El área de permeación de la piel era de 0,95 cm<sup>2</sup>. Se recogieron datos de un donante de piel humano con tres células de difusión por tratamiento.

5 La solución receptora era PEG 400 acuoso al 40 % y caudal se ajustó a 0,8 ml/h. Cada célula se cargó con 100 µl de la formulación de fármaco correspondiente (solución donante). La formulación se aplicó para asegurar una cobertura completa. Las células en difusión se cubrieron con una protección para la duración del estudio.

10 Las muestras se recogieron en viales de centelleo en incrementos de 3 h durante 24 h. Todas las muestras se almacenaron a 4 °C hasta que se extrajeron. Una alícuota (500 µl) de la muestra de difusión de PEG 400 al 40 % se puso en un vial para HPLC silanizado y se añadieron 500 µl de acetonitrilo a la muestra, se protegió y se sometió a agitación vorticial.

15 Al final del experimento, el tejido de piel se retiró de la célula en difusión, se aclaró con agua nanopura, y se hizo transferencia en seco con una toalla de papel. La piel se separó con cinta dos veces usando cinta de libro (Scotch™, 3 M, St. Paul, MN) para retirar la formulación de fármaco que se adhería a la superficie del tejido. El área de piel en contacto con el fármaco se extirpó, se cortó y se colocó en un vial de centelleo pesado previamente. Se añadieron diez ml de acetonitrilo al vial y el fármaco se extrajo de la piel mediante agitación a temperatura ambiente durante una noche. Las muestras se analizaron por HPLC.

20 Al final del experimento, se retiró una alícuota de 10 µl de solución donante y se añadió a un vial de centelleo que contenía 10 ml de acetonitrilo. Los viales se sometieron a agitación vorticial y a continuación se sonicaron durante 15 min. Se retiró una alícuota de 1 ml y se transfirió en un vial para HPLC silanizado para análisis.

#### 4.0 Método analítico

25

<b>Columna</b>	Columna Spheri de 5 µm para fase inversa C8 Brownlee®, (4,6 x 220 mm) con una columna protectora de 7 µm para fase inversa C8 Brownlee® (3,2 x 150 mm)
<b>Fase móvil</b>	acetonitrilo:ácido trifluoroacético al 0,05 % a 85:15 con acetonitrilo al 5 %
<b>Caudal</b>	1,5 ml/min
<b>Longitud de onda</b>	210 nm
<b>Volumen de inyección</b>	100 µl (muestras de difusión y patrones correspondientes) 20 µl (muestras de piel, muestras del donante, y patrones correspondientes)
<b>Tiempo de ejecución</b>	21 min
<b>Tiempos de retención</b>	Δ <sup>9</sup> -tetrahidrocannabinol = 5,1 min ALL00153 = 18,9 min

#### 5.0 Análisis de datos

30 La cantidad acumulativa de fármaco recogida en el compartimento receptor se representó con una función de tiempo. El valor del flujo para un experimento dado se obtuvo a partir de la representación de la pendiente de una porción en estado estacionario de la cantidad acumulativa de fármaco permeado con respecto al tiempo. El desfase temporal se obtuvo a partir de la representación de la intersección con el eje x de la porción en estado estacionario de la cantidad acumulativa de fármaco permeado con respecto al tiempo. Los resultados combinados del profármaco administrado y Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol del profármaco se enumeran como "Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol total". Estos valores representan los datos como equivalentes de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol administrados en forma de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol y/o profármaco.

#### SECCIÓN III. TABLAS

40 Tabla 20. Datos de permeación de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol (n = 2) y ALL00153 (n = 3) en una solución donante de PG:H<sub>2</sub>O:IPM a 90:8:2

Compuesto	conc en piel a 24 h (µmol/g)	cant acumulativa a 24 h (nmol)	Flujo (nmol/cm <sup>2</sup> /h)	Aumento del flujo	Desfase temporal (h)
Δ <sup>9</sup> -tetrahidrocannabinol (THC)	8,5 ± 3,5	15,7 ± 4,5	1,1 ± 0,3	-	9,0 ± 0,7
Δ <sup>9</sup> -tetrahidrocannabinol * total	11,3 ± 3,4	23,7 ± 6,1	1,9 ± 0,5	1,75	10,9 ± 0,3
ALL00153	0,6 ± 0,1	ND	-		-

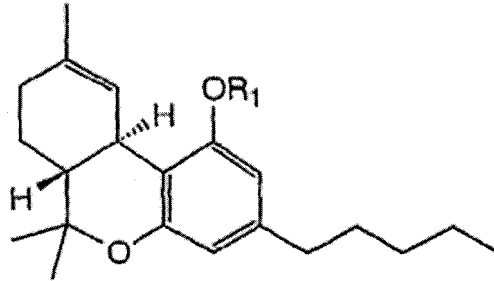
THC de ALL00153	10,9 ± 3,1	23,7 ± 6,1	1,9 ± 0,5		10,9 ± 0,3
* total THC= equivalentes de Δ <sup>9</sup> -tetrahidrocannabinol administrados en forma de Δ <sup>9</sup> -tetrahidrocannabinol y/o profármaco					

5 Se debe interpretar que el uso de los términos "un" y "uno" y "el" y referencia similares en el contexto de la presente divulgación (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) cubre las formas tanto en singular como en plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. Todos los métodos que se describen en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otro modo en el presente documento o de otro modo el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o expresiones a modo de ejemplo (por ejemplo, tal como, preferente, preferentemente) que se proporcionan en el presente documento, pretende simplemente ilustrar de forma adicional el contenido de la divulgación. Ninguna expresión en la memoria descriptiva se debería interpretar como 10 indicativo de cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la presente divulgación.

15 Como se usa en el presente documento, los términos "aproximado" y "aproximadamente" cuando se refieren a un valor numérico tendrán sus significados simples y habituales para una persona con una experiencia habitual en la materia con la que la materia objeto que se desvela está más estrechamente relacionada o la técnica relevante para el intervalo un elemento en cuestión. Por lo tanto, en términos generales, "aproximado" o "aproximadamente" amplían el valor numérico. En el presente documento, la lectura de intervalos de valores pretende simplemente servir como un método abreviado para hacer referencia de forma individual a cada valor por separado que entra dentro del intervalo, a menos que en el presente documento se indique de otro modo.

REIVINDICACIONES

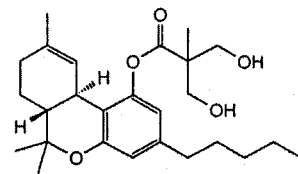
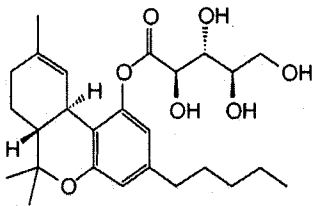
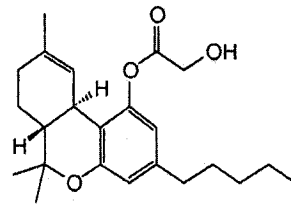
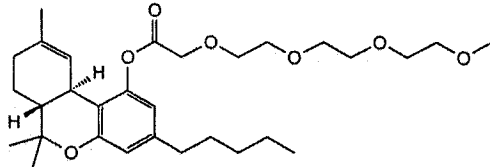
1. Un compuesto que tiene la fórmula:



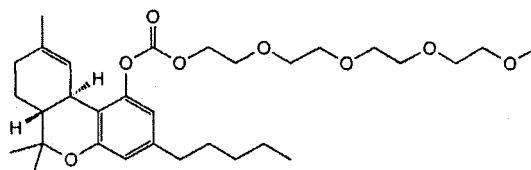
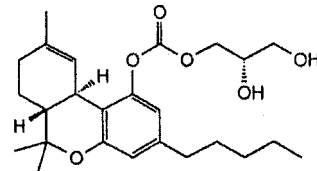
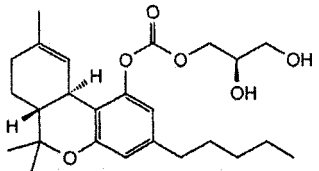
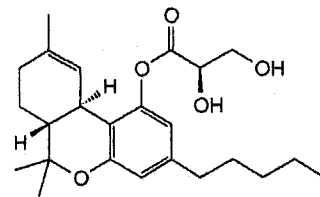
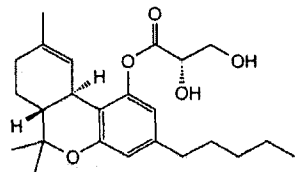
5

en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en un éster pegilado, un éster hidroxilado, un éster hidroxilado ramificado y un éster pegilado mixto del ácido oxálico.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:



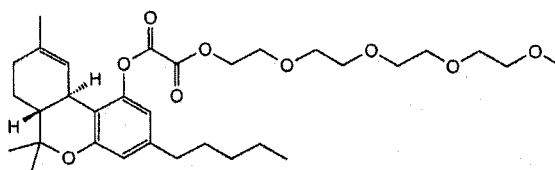
15



20

y



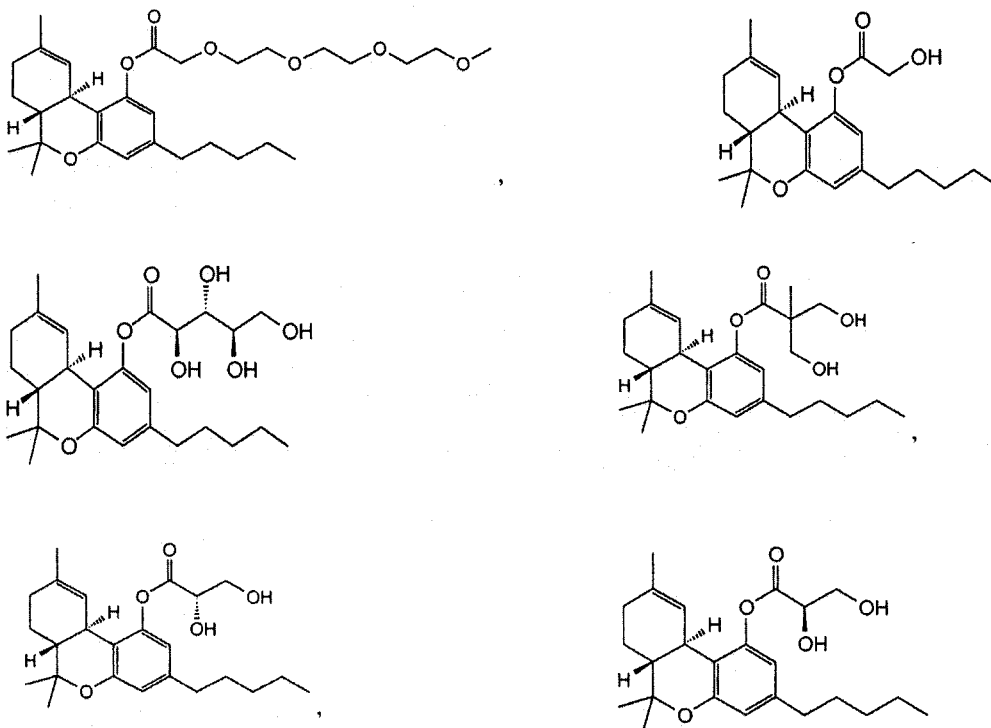


y  
(b) un excipiente farmacéutico.

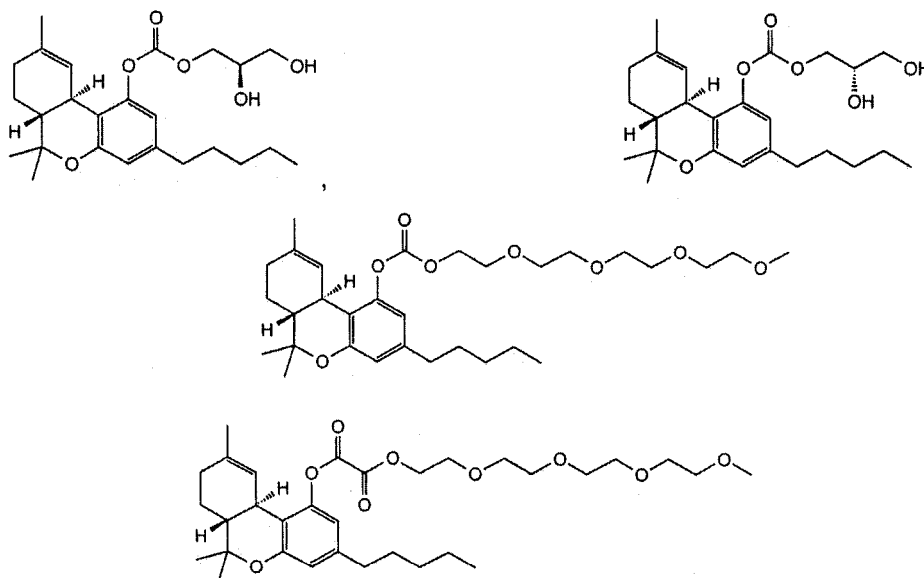
5. El uso del compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección médica en un mamífero seleccionada entre el grupo que consiste en:

- 10 anorexia, náuseas, vómitos, dolor, síndrome de debilitamiento, debilitamiento por VIH, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, trastornos por consumo de alcohol, antitumoral, esclerosis lateral amiotrófica, glioblastoma multiforme, glioma, aumento de la presión intraocular, glaucoma, trastornos por consumo de cannabis, síndrome de Tourette, distonía, esclerosis múltiple, trastornos inflamatorios del intestino, artritis, dermatitis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, efectos antiinflamatorios, anticonvulsivos, antipsicóticos, antioxidantes, neuroprotectores, anticáncer, inmunomoduladores, dolor neuropático periférico, dolor neuropático asociado a neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, culebrillas (herpes zóster), quemaduras, queratosis actínica, llagas y úlceras en la cavidad oral, dolor post-episiotomía, psoriasis, prurito, dermatitis por contacto, eczema, dermatitis herpetiforme bullosa, dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo, eritema multiforme grave (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis seborreica, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, condrocalcinosis, dolor de articulaciones secundario por dismenorrea, fibromialgia, dolor musculoesquelético, complicaciones postoperatorias neuropáticas, polimiositis, tenosinovitis aguda no específica, bursitis, epicondilitis, osteoartritis post-traumática, sinovitis y artritis reumatoide juvenil, en donde el compuesto se administra mediante una vía transdérmica.

6. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:



30



y

5

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección médica seleccionada entre el grupo que consiste en: anorexia, náuseas, vómitos, dolor, síndrome de debilitamiento, debilitamiento por VIH, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, trastornos por consumo de alcohol, antitumoral, esclerosis lateral amiotrófica, glioblastoma multiforme, glioma, aumento de la presión intraocular, glaucoma, trastornos por consumo de cannabis, síndrome de Tourette, distonía, esclerosis múltiple, trastornos inflamatorios del intestino, artritis, dermatitis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, efectos antiinflamatorios, anticonvulsivos, antipsicóticos, antioxidantes, neuroprotectores, anticáncer, inmunomoduladores, dolor neuropático periférico, dolor neuropático asociado a neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, culebrillas (herpes zóster), quemaduras, queratosis actínica, llagas y úlceras en la cavidad oral, dolor post-episiotomía, psoriasis, prurito, dermatitis por contacto, eczema, dermatitis herpetiforme, dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo, eritema multiforme grave (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis seborreica, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, condrocalcinosis, dolor de articulaciones secundario por dismenorrea, fibromialgia, dolor musculoesquelético, complicaciones postoperatorias neuropáticas, polimiositis, tenosinovitis aguda no específica, bursitis, epicondilitis, osteoartritis post-traumática, sinovitis y artritis reumatoide juvenil; y en donde el compuesto se administra mediante una vía transdérmica.

10

15

20

7. Un uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para administración a un mamífero, administración que comprende las etapas de:

25

(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 a partir de la composición farmacéutica; y

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

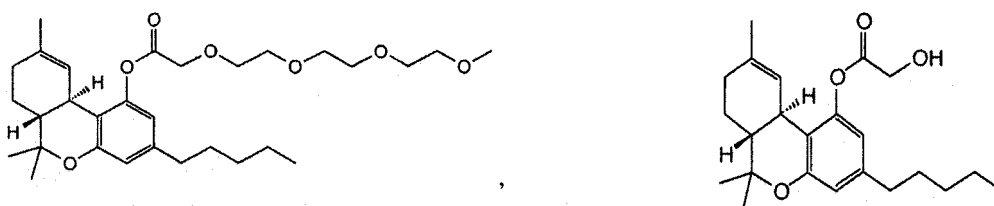
30

en donde la composición farmacéutica se administra mediante una vía transdérmica.

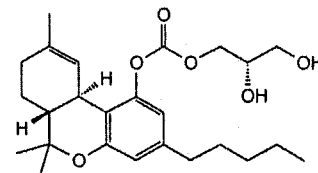
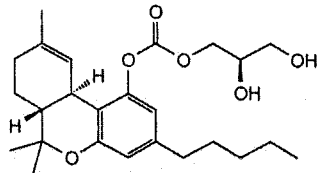
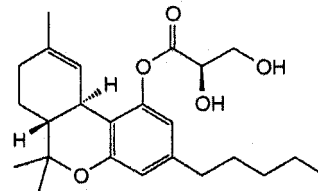
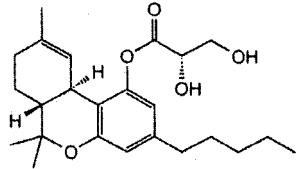
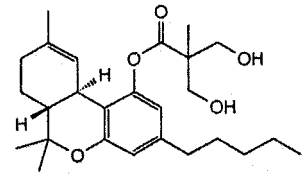
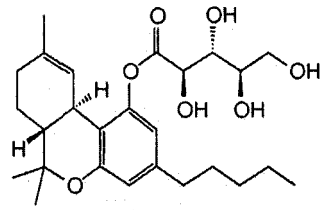
8. Un uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para administración a un mamífero, administración que comprende las etapas de:

35

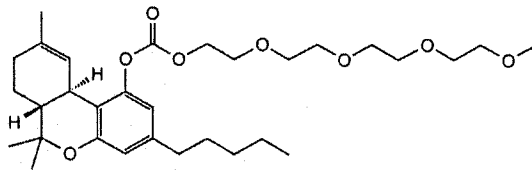
(a) combinar un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:



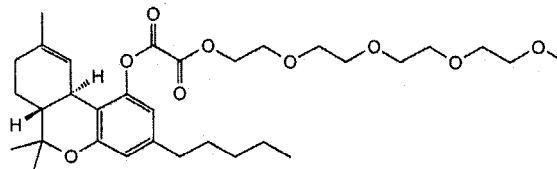




5



y



10

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

15

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

en donde la composición farmacéutica se administra mediante una vía transdérmica.

FIGURA 1

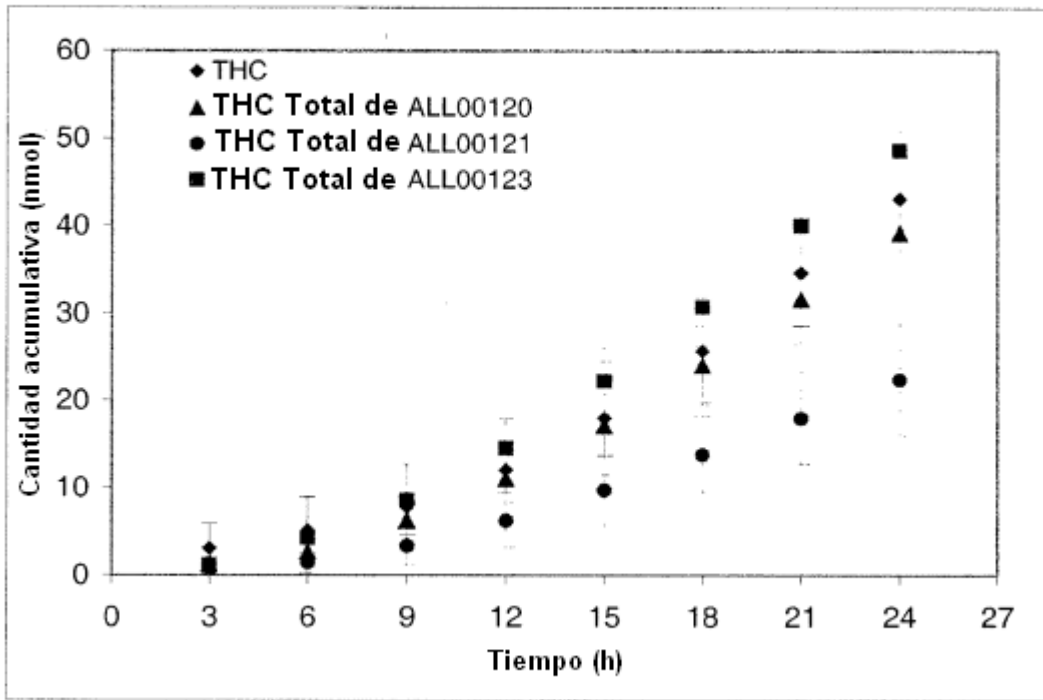


FIGURA 2

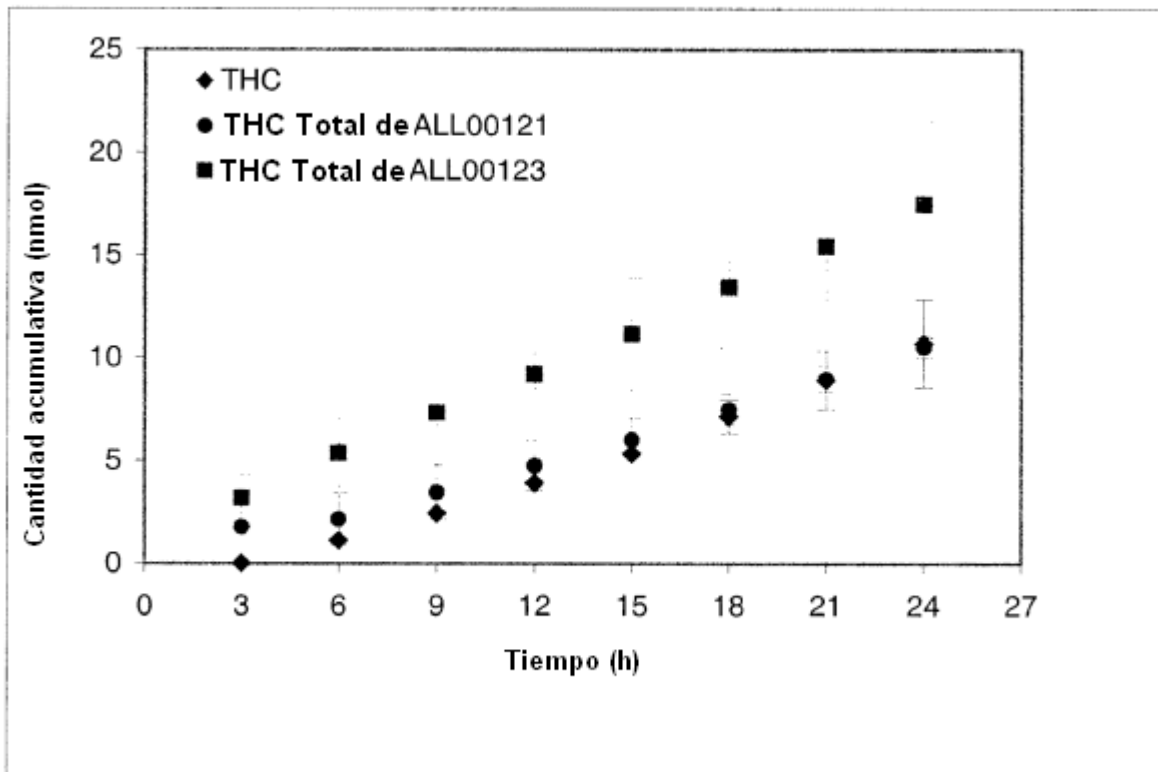


FIGURA 3

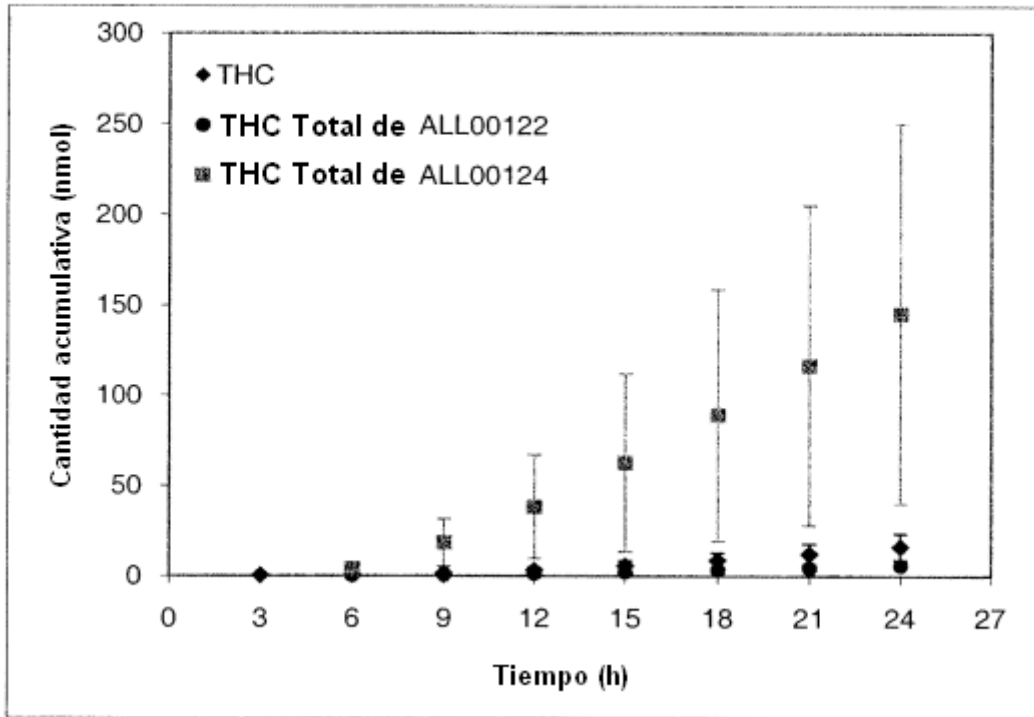


FIGURA 4

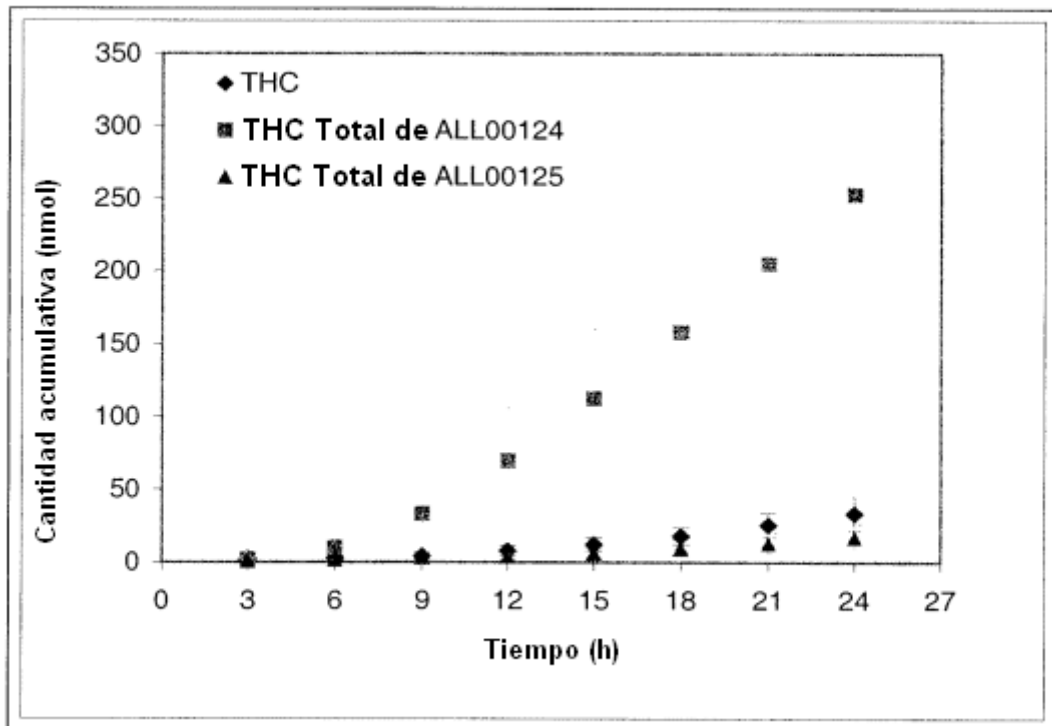


FIGURA 5

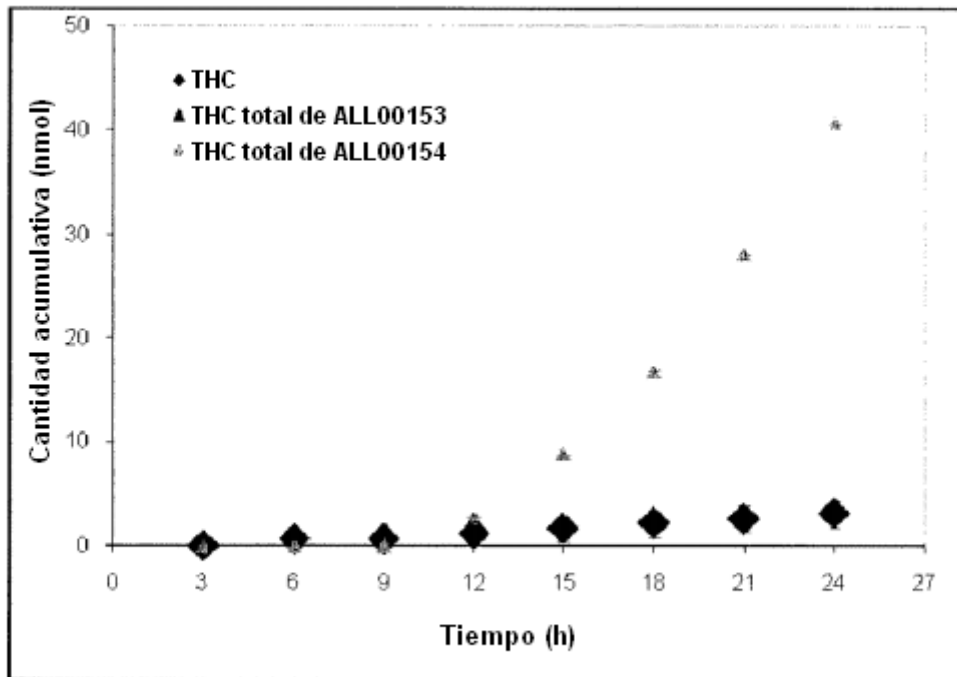


FIGURA 6

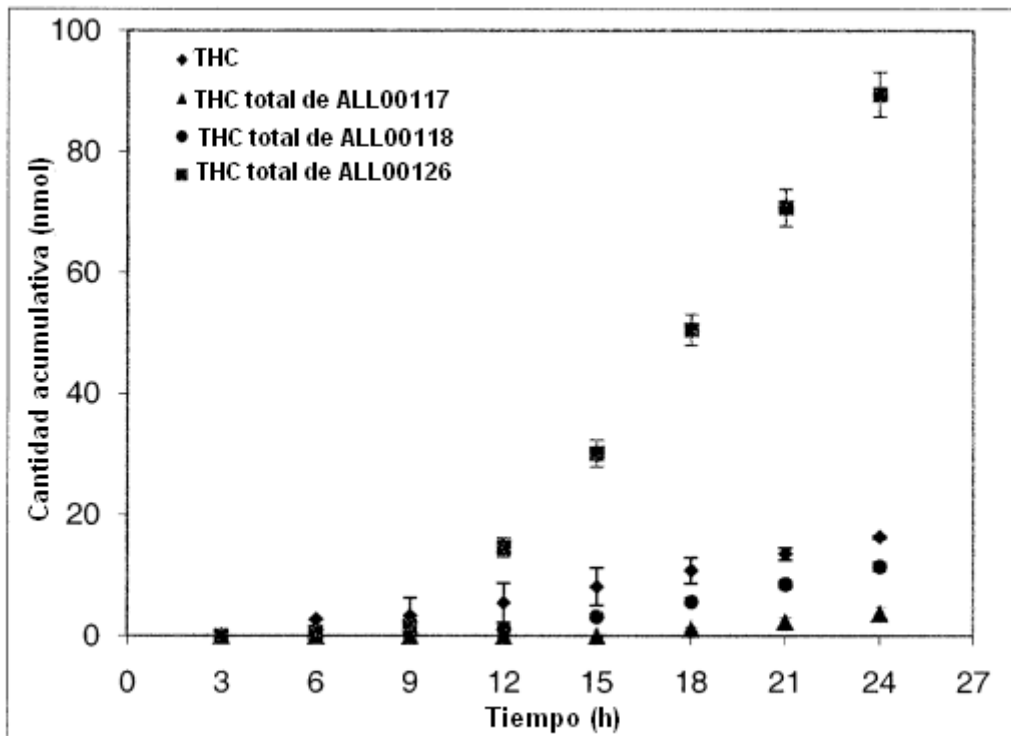


FIGURA 7

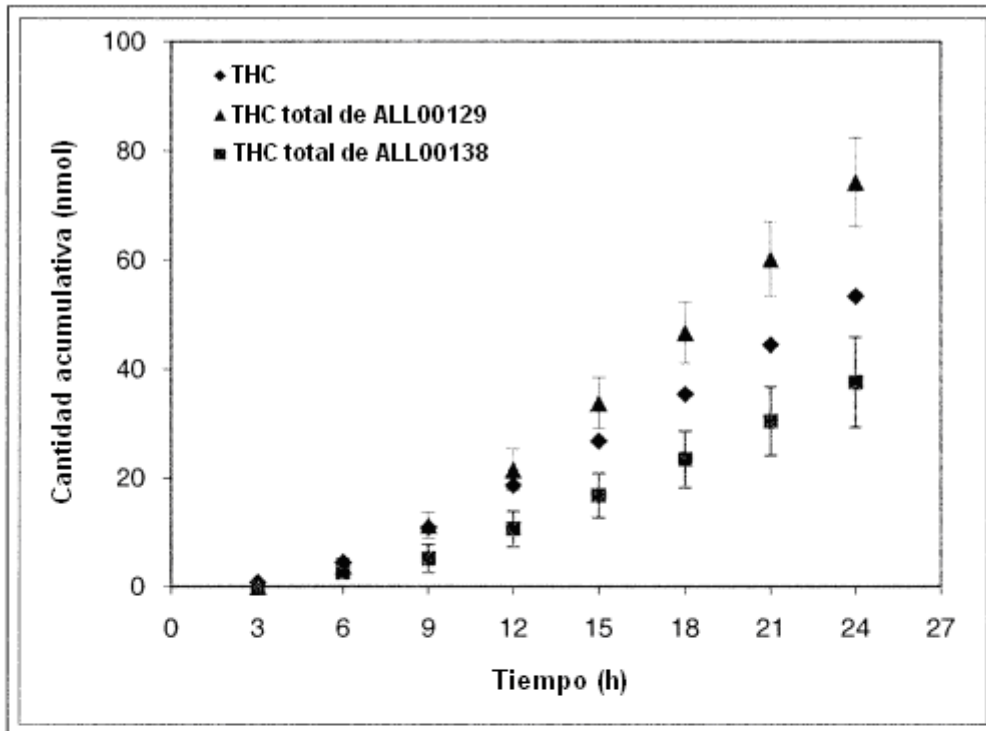


FIGURA 8

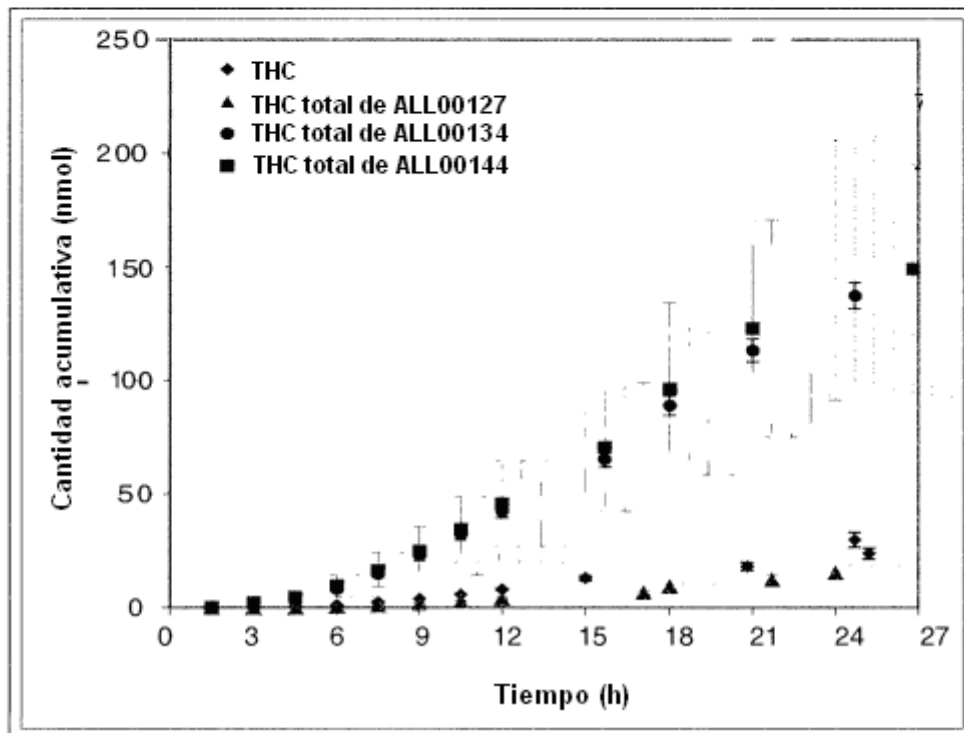


FIGURA 9

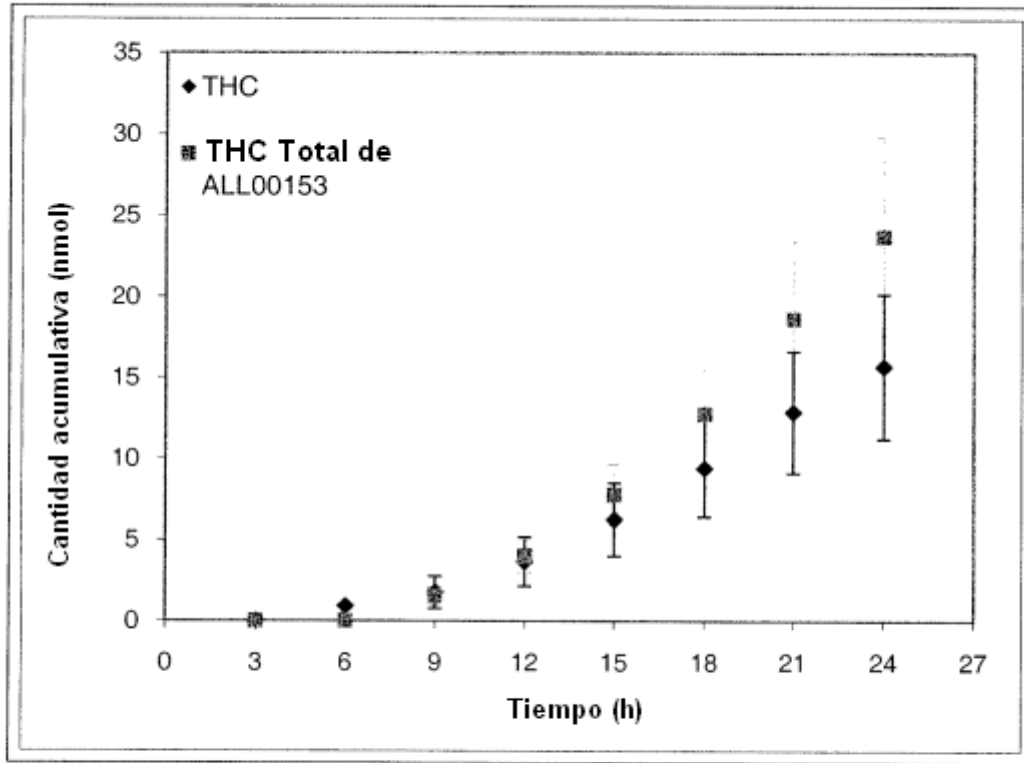


FIGURA 10

Compuesto	Log P*
$\Delta^9$ - tetrahidrocannabinol	7,68 $\pm$ 0,35
ALL00117	6,81 $\pm$ 0,60
ALL00118	7,73 $\pm$ 0,42
ALL00119	6,51 $\pm$ 0,61
ALL00120	7,07 $\pm$ 0,41
ALL00121	6,66 $\pm$ 0,47
ALL00122	6,73 $\pm$ 0,69
ALL00123	7,55 $\pm$ 0,39
ALL00124	7,40 $\pm$ 0,36
ALL00125	7,46 $\pm$ 0,41
ALL00126	6,32 $\pm$ 0,44
ALL00127	7,52 $\pm$ 0,41
ALL00129	7,28 $\pm$ 0,60
ALL00130	7,00 $\pm$ 0,41
ALL00133	7,17 $\pm$ 0,39
ALL00134	6,64 $\pm$ 0,43
ALL00138	6,32 $\pm$ 0,44
ALL00144	6,64 $\pm$ 0,43
ALL00153	7,90 $\pm$ 0,40
ALL00154	6,95 $\pm$ 0,41