

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 407**

51 Int. Cl.:

**C07D 311/80** (2006.01)

**A61K 31/352** (2006.01)

**A61P 25/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2008 E 15172043 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.02.2019 EP 2963031**

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:

**12.06.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**ES 2 716 407 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 el uso de 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.

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 de 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

65

artritis. Independientemente de la causa subyacente de la inflamación, en estas circunstancias es terapéuticamente 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 hidrófoba,  $\Delta^9$ -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. Los documentos WO 2008/134668 A, Pharmacology Biochemistry and Behaviour, vol. 40, n.º 3, 1, págs. 497-502, WO 94/27533 A, FR 2 081 512 A y WO 2006/007734 A describen profármacos de  $\Delta^9$ -THC.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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, eccema, 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 concentraría en 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.

## Sumario

La invención se refiere a profármacos de  $\Delta^9$ -THC y a composiciones que comprenden profármacos de  $\Delta^9$ -THC tal como se define en las reivindicaciones.

Otras realizaciones, objetos, características y ventajas se expondrán en la descripción detallada de las realizaciones que sigue a continuación, y serán en parte evidentes a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención reivindicada. Estos objetos y ventajas se realizarán y se alcanzarán por los procesos y composiciones particularmente señalados en la descripción escrita y las reivindicaciones de este documento. El sumario anterior se ha realizado con el entendimiento de que debe considerarse como una sinopsis breve y general de algunas de las realizaciones divulgadas en el presente documento, se proporciona únicamente para el beneficio y la conveniencia del lector, y no pretende de ninguna manera limitar el alcance, o el ámbito de equivalentes, a los cuales tienen derecho las reivindicaciones adjuntas.

## Breve descripción de las figuras

La Figura 8 es una representación del perfil de permeación representativo de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $n = 2$ ), 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.

La Figura 10 es una tabla de valores de Log P de profármacos de  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol y  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. 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

Aunque la presente invención puede materializarse en diversas formas, la descripción a continuación de varias realizaciones se realiza con el entendimiento de que la presente divulgación debe considerarse un ejemplo del contenido reivindicado y no se pretende que limite las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. 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 según la invención incluyen profármacos farmacéuticamente aceptables de  $\Delta^9$ -THC tal como se define en la reivindicación 1. Los profármacos farmacéuticamente aceptables de  $\Delta^9$ -THC son adecuados para la administración transdérmica y se metabolizan a  $\Delta^9$ -THC. Los profármacos farmacéuticamente aceptables de  $\Delta^9$ -THC 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 sal, con la condición de que la sal sea terapéuticamente activa o experimente conversión dentro o fuera del organismo con respecto a una forma terapéuticamente activa de  $\Delta^9$ -THC.

Las composiciones según la presente invención comprenden al menos un profármaco farmacéuticamente aceptable de  $\Delta^9$ -THC tal como se define en la reivindicación 1. 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 sal, con la condición de que la sal sea terapéuticamente activa o experimente conversión dentro o fuera del organismo con respecto a una forma terapéuticamente activa de  $\Delta^9$ -THC.

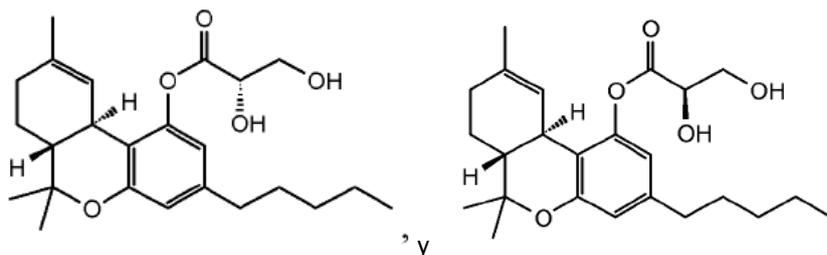
Las composiciones según la invención incluyen las que son adecuadas para administración transdérmica, oral, bucal, sublingual, inyectable, folicular, tópica, nasal, ocular, rectal o vaginal de profármacos de  $\Delta^9$ -THC tal como se define en la reivindicación 1. Las composiciones incluyen opcionalmente 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.

Las "sales farmacéuticamente aceptables", o "sales", incluyen la sal del profármaco de  $\Delta^9$ -THC de la reivindicación 1 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.

En una realización, se preparan 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 de  $\Delta^9$ -THC y profármacos de  $\Delta^9$ -THC. En otras realizaciones, una sal de adición de ácido se reconvierte en la base libre por tratamiento con una base adecuada. En todavía otras realizaciones, las sales básicas son sales de metales alcalinos, por ejemplo, sal de sodio.

Según la invención, los profármacos de  $\Delta^9$ -THC se seleccionan de:



Realizaciones adicionales descritas en el presente documento son composiciones farmacéuticas que comprenden:

- 5 (a) un profármaco de  $\Delta^9$ -THC tal como se define en la reivindicación 1 y  
 (b) un excipiente farmacéutico.
- 10 La administración de los profármacos de  $\Delta^9$ -THC según la invención a un mamífero comprende las etapas de:
- (a) combinar profármacos de  $\Delta^9$ -THC de la reivindicación 1 con un excipiente farmacéutico para formar una composición farmacéutica;
- 15 (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.
- 20 Las realizaciones adicionales incluyen el profármaco de  $\Delta^9$ -THC reivindicado para su uso en un método para la administración transdérmica a un mamífero que comprende las etapas de:
- (a) seleccionar un profármaco de  $\Delta^9$ -THC tal como se define en la reivindicación
- 25 (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.
- 30 Una realización adicional de la invención es un profármaco de  $\Delta^9$ -THC de la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento de una afección médica en un mamífero que comprende las etapas de administrar dicho profármaco de  $\Delta^9$ -THC.

35 En una realización, el profármaco de  $\Delta^9$ -THC tal como se define en la reivindicación 1 es 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..

### Excipientes Farmacéuticos

40 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.

55 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 profármaco 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-hidroximetil-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 descalcificación a formar un gel.

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 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)

## ES 2 716 407 T3

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

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

5

### Formulación de gel

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

10

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

15

20

25

30

35

40

Las composiciones que se describen en el presente documento comprenden opcionalmente uno 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 polioxietileno (8) (por ejemplo Labrasol™ de Gattefosse), aceite de ricino polioxietileno (35) y aceite de ricino hidrogenado polioxietileno (40); éteres de alquilo polioxietileno, por ejemplo éter de cetosteárido polioxietileno (20), ésteres de ácido graso polioxietileno, por ejemplo estearato de polioxietileno (40), ésteres de sorbitán polioxietileno, 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 %, 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 % o aproximadamente un 10 %.

45

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 %, 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 %, 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 %, 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 %, 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 %, 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 arábiga, 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 isoamillo, 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 %, 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 %, o aproximadamente un 30 %, en peso.

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 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 %.

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 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 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 %.

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 aproximadamente un 99 %.

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 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 arábica. 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 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, 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 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.

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.

#### 60 Profármacos de $\Delta^9$ -THC para su uso en métodos 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.

En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un profármaco de  $\Delta^9$ -THC se administra 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, eccema, 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 tal como se define en la reivindicación 1.

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 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.

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 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.

5 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 10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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 aceites.

35 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 aceites.

40 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.

45 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.

50 **Ejemplos**

### **Ejemplo 3**

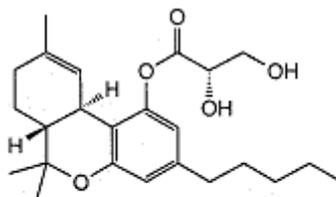
## 55 **SECCIÓN I. SUMARIO**

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*. 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 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  $\Delta^9$ -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  $\mu\text{mol/g}$ .

## SECCIÓN II. METODOLOGÍA

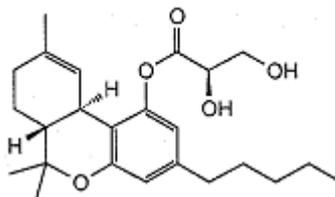
- 5 **1.0 Finalidad:** Sintetizar profármacos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol y evaluar la permeación en piel humana de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol y profármacos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol *in vitro*. Los siguientes compuestos se sintetizaron:



ALL00134

PM: 402,52

Fórmula:  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5$



ALL00144

PM: 402,52

Fórmula:  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5$

10

### 2.0 Detalles de la piel

- 15 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  $\mu\text{m}$ . Las muestras de piel usadas en el presente documento se congelaron a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  durante menos de seis meses.

### 3.0 Compuestos químicos

- 20 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-hidroxibutilo) 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  
25 (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, trihidrofloruro de trietilamina, y tiofenol se adquirieron en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). El cloroformo y el sulfato sódico anhidro se obtuvieron en la  
30 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® Diamond™ 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 (JACS, 85, 3660, 1963).

35

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

4.8 Síntesis de ALL00134 ((S)-2,3-dihidroxiopropanoato de  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol)

- 40 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 cromatógrafió 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 cromatógrafió 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 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) fue como sigue a continuación:  $\delta$  = 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, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 4.10 Síntesis de ALL00144 (carbonato de $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol 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 cromatógrafió 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<sup>+</sup>, 100 %), 315,142 (61 %).

### 30 5.0 Estudios de estabilidad en plasma

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.

### 35 6.0 Preparación de formulaciones de fármaco

#### 40 6.1 Preparación del fluido receptor

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  $\mu$  (Millipore, Billerica, MA). Se añadieron 50 mg de gentamicina al H<sub>2</sub>O filtrada y se añadieron 400 ml de PEG 400.

#### 45 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  $\mu$ l de PG para revestir el fármaco, a continuación se añadieron 247  $\mu$ l de PG adicionales y la solución de donante se sometió a agitación vorticial de nuevo. Por último, se añadieron 26  $\mu$ l de agua.

#### 50 6.3 Experimentos de permeación

55 (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.

60 (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.

65 (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  $\mu$ l 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>	Δ <sup>9</sup> -tetrahidrocannabinol = 6,0-6,1,6,7, 7,9, 8,7 min ALL00134 = 4,2-4,3 min ALL00144 = 4,3 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 administrados en forma de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol y/o profármaco.

**SECCIÓN III. TABLAS**

Tabla 15. Estabilidad en plasma de profármacos de Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol

Profármaco	% Profármaco en el tiempo (h)								
	0,1	0,5	1	2	2,5	3	3,5	5	24
ALL00134	96	61	-	15	-	-	-	0,8	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
ALL00134	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>	402,52
ALL00144	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>	402,52

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
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 $\pm$ 0,2	8,6 $\pm$ 1,0	0,5 $\pm$ 0,0		6,5 $\pm$ 2,3
$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol total *	69,7 $\pm$ 37,3	149,0 $\pm$ 57,9	9,3 $\pm$ 3,5	4,56	7,2 $\pm$ 0,2
ALL00144	65,5 $\pm$ 39,5	137,9 $\pm$ 55,2	8,6 $\pm$ 3,4		7,2 $\pm$ 0,1
THC de ALL00144	4,1 $\pm$ 2,2	11,1 $\pm$ 2,7	0,7 $\pm$ 0,1		6,6 $\pm$ 1,8

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 y no supone una limitación del alcance de las reivindicaciones. Ninguna expresión en la memoria descriptiva se debería interpretar como indicativo de cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la presente divulgación.

15

En el presente documento se describen realizaciones alternativas de la divulgación reivindicada, que incluyen el mejor modo conocido por los inventores para poner en práctica la invención reivindicada. De estas, las variaciones de las realizaciones dadas a conocer serán evidentes para los expertos en la técnica al leer la divulgación anterior. Los inventores esperan que los expertos en la técnica empleen dichas variaciones según sea apropiado (por ejemplo, alterando o combinando características o realizaciones), y los inventores pretenden que la invención se ponga en práctica de manera diferente a la descrita específicamente en el presente documento.

20

Los usos de los valores numéricos individuales se expresan como aproximaciones como si los valores estuvieran precedidos por la palabra “aproximado” o “aproximadamente”. De manera similar, los valores numéricos en los diversos intervalos especificados en esta solicitud, a menos que se indique expresamente lo contrario, se presentan como aproximaciones, como si los valores mínimo y máximo dentro de los intervalos establecidos estuvieran precedidos por la palabra “aproximado” o “aproximadamente”. De esta manera, las variaciones por encima y por debajo de los intervalos indicados pueden usarse para lograr sustancialmente los mismos resultados que los valores dentro de los intervalos. 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. La cantidad de ampliación desde el límite numérico estricto depende de muchos factores. Por ejemplo, algunos de los factores que pueden considerarse incluyen la criticidad del elemento y/o el efecto que tendrá una cantidad determinada de variación en el desempeño del contenido reivindicado, así como otras consideraciones conocidas por los expertos en la materia. Como se usa en el presente documento, el uso de diferentes cantidades de dígitos significativos para diferentes valores numéricos no pretende limitar la forma en que el uso de las palabras “aproximado” o “aproximadamente” servirá para ampliar un valor o rango numérico particular. Por lo tanto, en términos generales, “aproximado” o “aproximadamente” amplían el valor numérico. Además, la divulgación de los intervalos se pretende como un intervalo continuo que incluye cada valor entre los valores mínimo y máximo más la ampliación del intervalo permitido por el uso del término

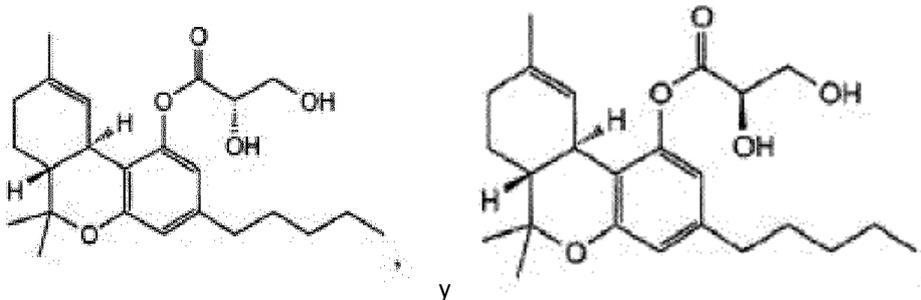
40

“aproximado” o “aproximadamente”. Por lo tanto, la enumeración de los intervalos de valores en el presente documento simplemente pretende servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra dentro del intervalos, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se hubiera citado individualmente en el presente documento.

5

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula seleccionada de:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Composición farmacéutica que comprende:

10

- (a) el compuesto según la reivindicación 1; y  
(b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

3. Uso del compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección médica en un mamífero seleccionada del 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, eccema, 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.

20

25

30

4. Uso según la reivindicación 3, en el que la afección médica es síndrome de Tourette.

5. Uso del compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para administración a un mamífero, comprendiendo la administración las etapas de:

35

(a) combinar el compuesto según la reivindicación 1 con un excipiente farmacéutico para formar una composición farmacéutica;

40

(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.

45

6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que el compuesto según la reivindicación 3 o la composición farmacéutica según la reivindicación 5 se administra mediante una vía seleccionada del grupo que consiste en: transdérmica, tópica, oral, bucal, sublingual, intravenosa, intramuscular, vaginal, rectal, ocular, nasal y folicular.

50

7. Uso según la reivindicación 6, en el que el compuesto según la reivindicación 3 o la composición farmacéutica según la reivindicación 5, se administra mediante una vía transdérmica.

8. Uso según la reivindicación 7, en el que el compuesto según la reivindicación 3 o la composición farmacéutica según la reivindicación 5, se administra en parches, pomadas, cremas, suspensiones, lociones, pastas, geles, aerosoles, espumas u aceites.

55

9. Compuesto según la reivindicación 1 o composición farmacéutica según la reivindicación 2, para su uso en un método de tratamiento de una afección médica.
- 5 10. Compuesto según la reivindicación 1 o composición farmacéutica según la reivindicación 2, para su uso en un método de tratamiento de una afección médica en un mamífero, en el que la afección médica se selecciona del 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  
10 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  
15 úlceras en la cavidad oral, dolor post-episiotomía, psoriasis, prurito, dermatitis por contacto, eccema, 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 posoperatorias neuropáticas, polimiositis, tenosinovitis aguda no específica, bursitis, epicondilitis, osteoartritis post-traumática, sinovitis y artritis reumatoide juvenil.
- 20 11. Compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que la afección médica es síndrome de Tourette.
- 25 12. Compuesto para su uso o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10, en el que el compuesto o la composición farmacéutica se administra mediante una vía seleccionada del grupo que consiste en tópica, oral, bucal, sublingual, intravenosa, intramuscular, vaginal, rectal, ocular, nasal y folicular.
- 30 13. Compuesto para su uso o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 12, en el que el compuesto o composición farmacéutica se administra mediante una vía transdérmica.
- 35 14. Compuesto para su uso o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 13, en el que el compuesto o la composición farmacéutica se administra en parches, pomadas, cremas, suspensiones, lociones, pastas, geles, aerosoles, espumas u aceites.

FIGURA 1

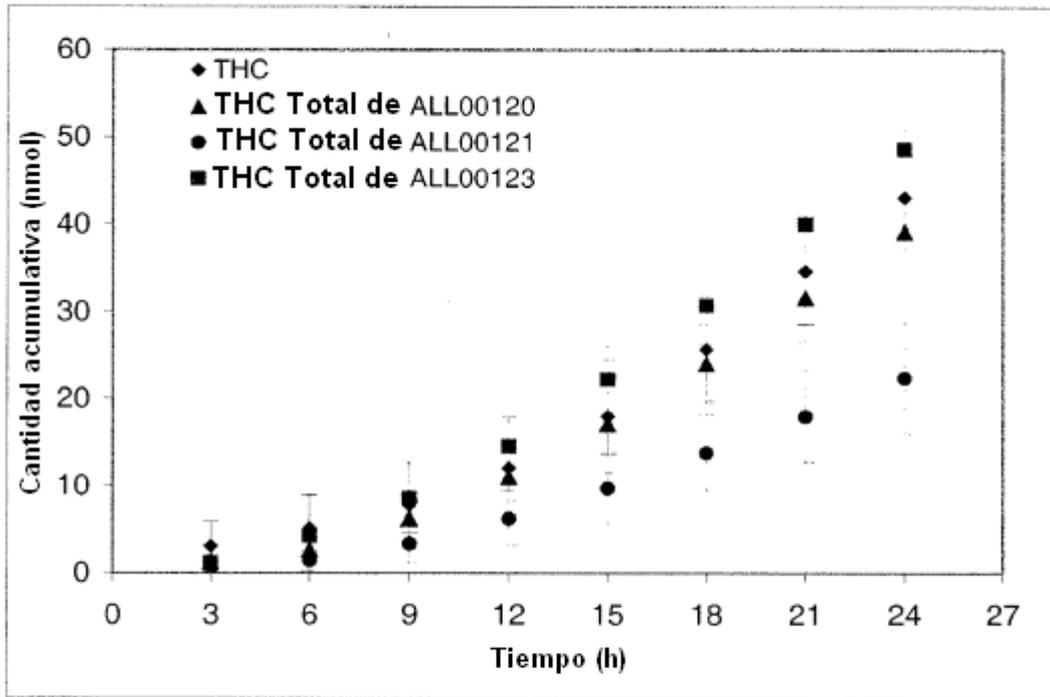


FIGURA 2

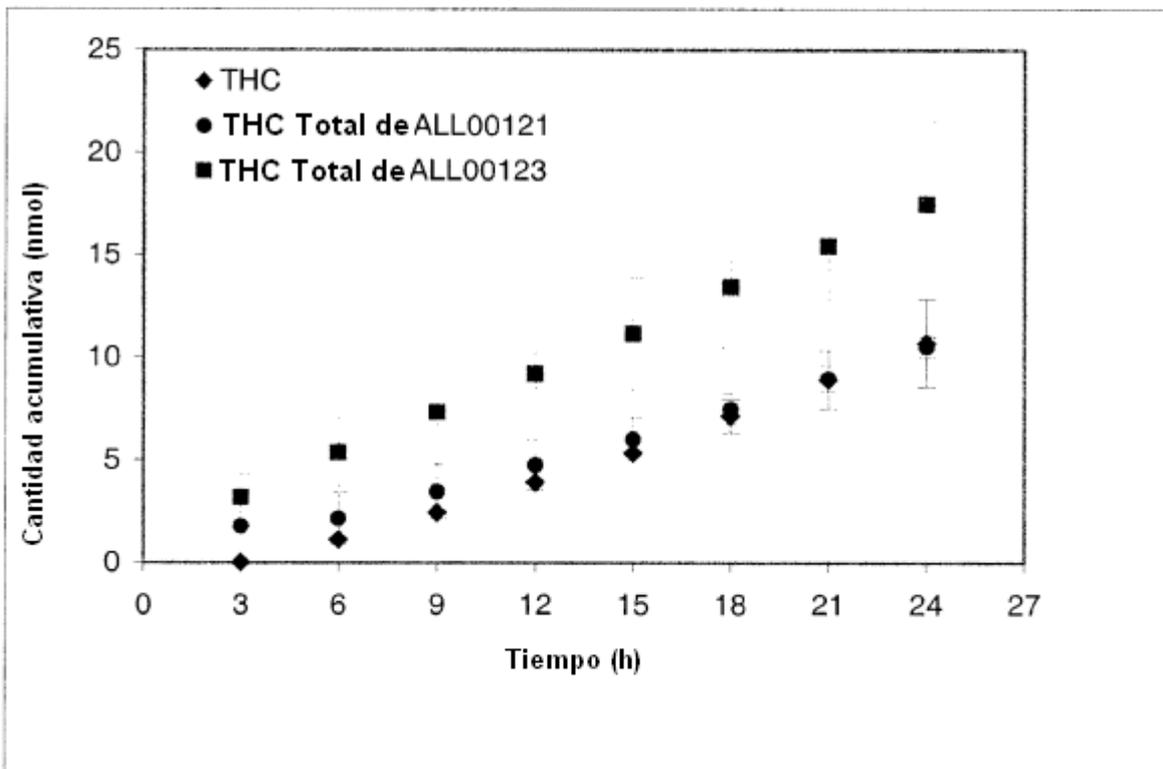


FIGURA 3

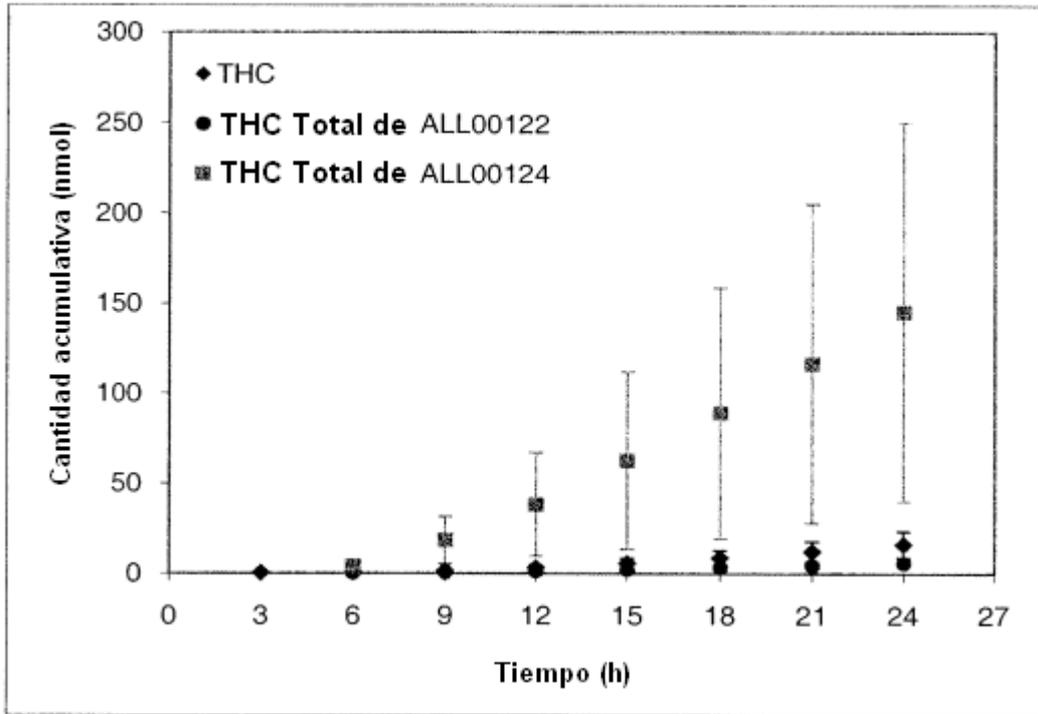


FIGURA 4

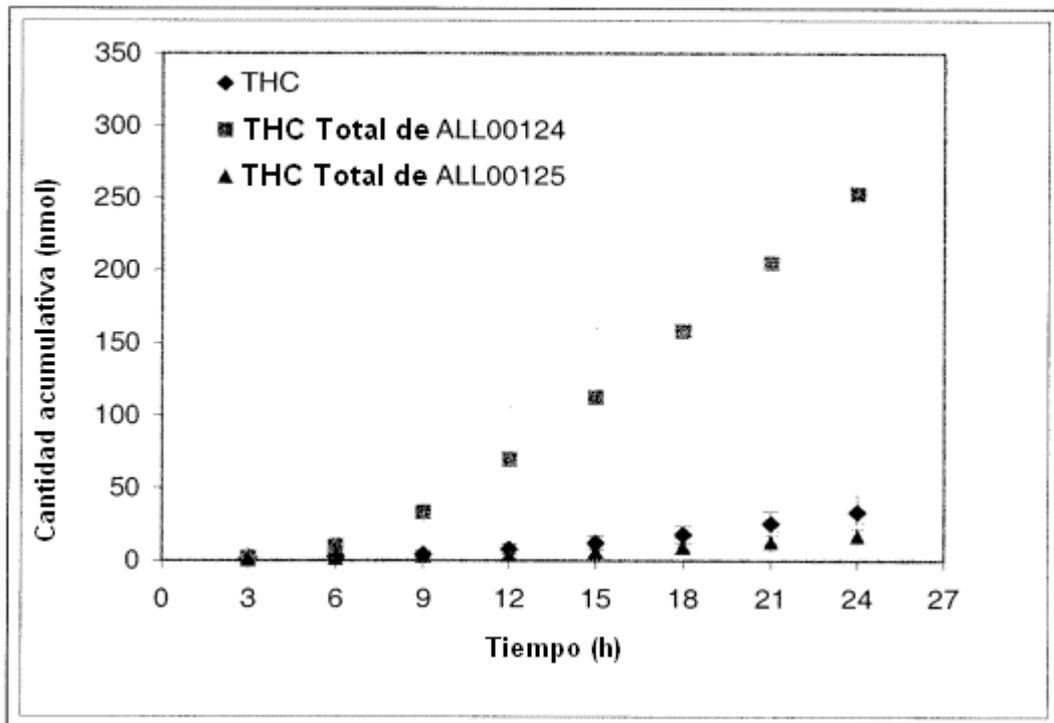


FIGURA 5

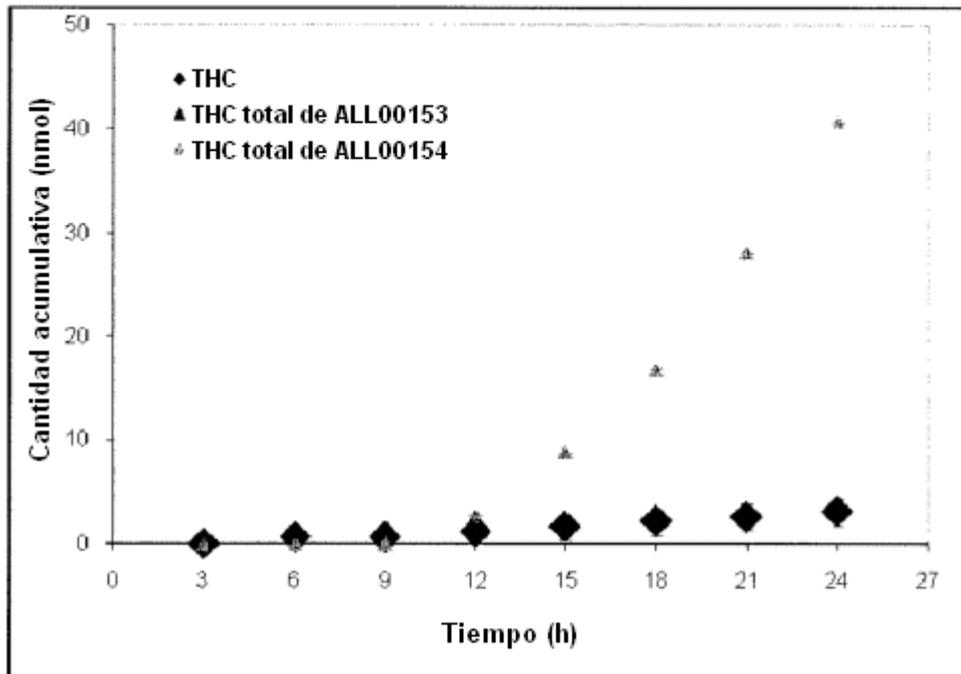


FIGURA 6

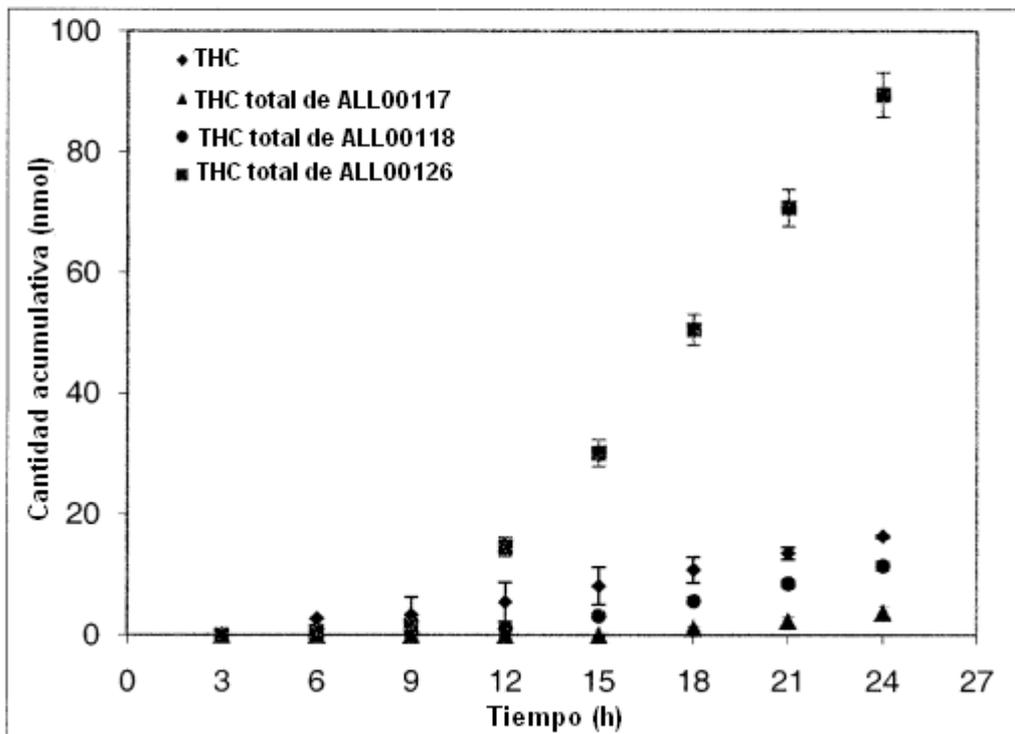


FIGURA 7

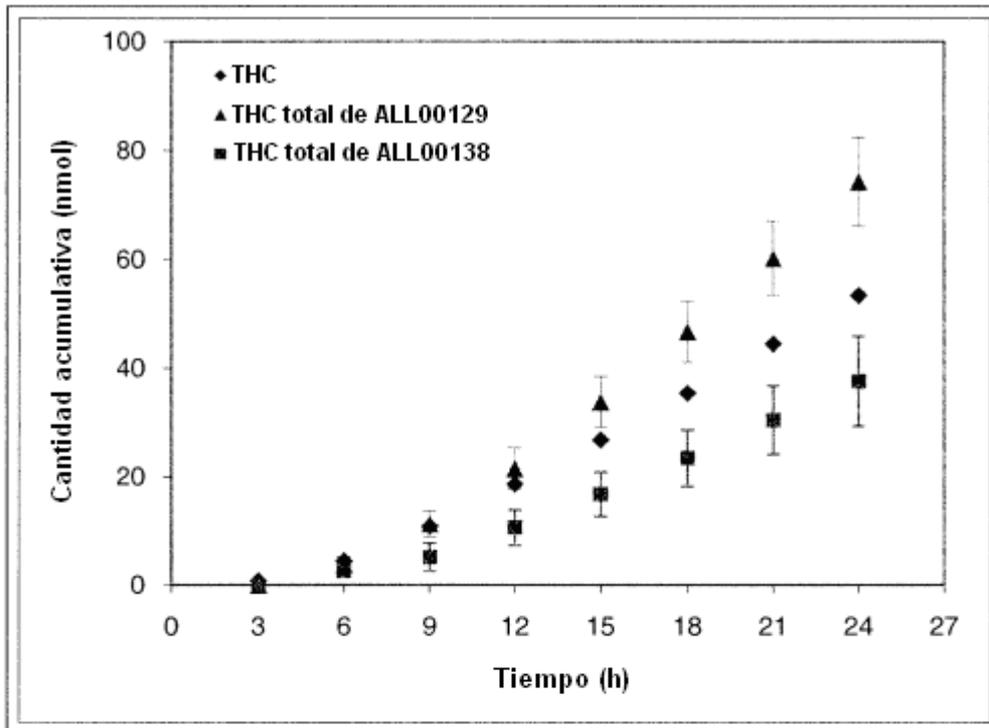


FIGURA 8

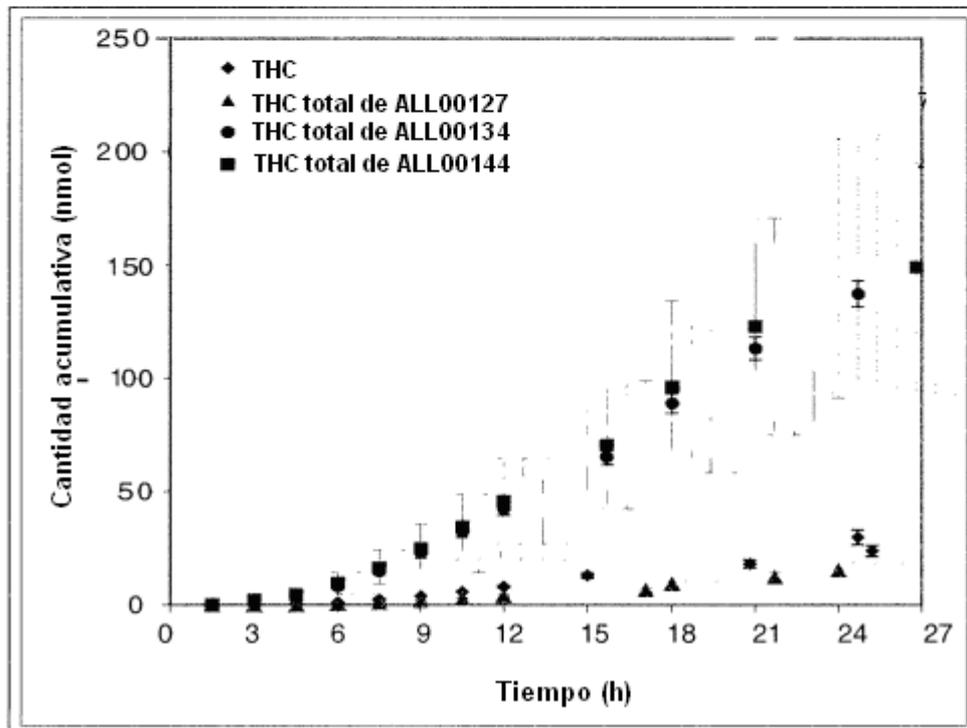


FIGURA 9

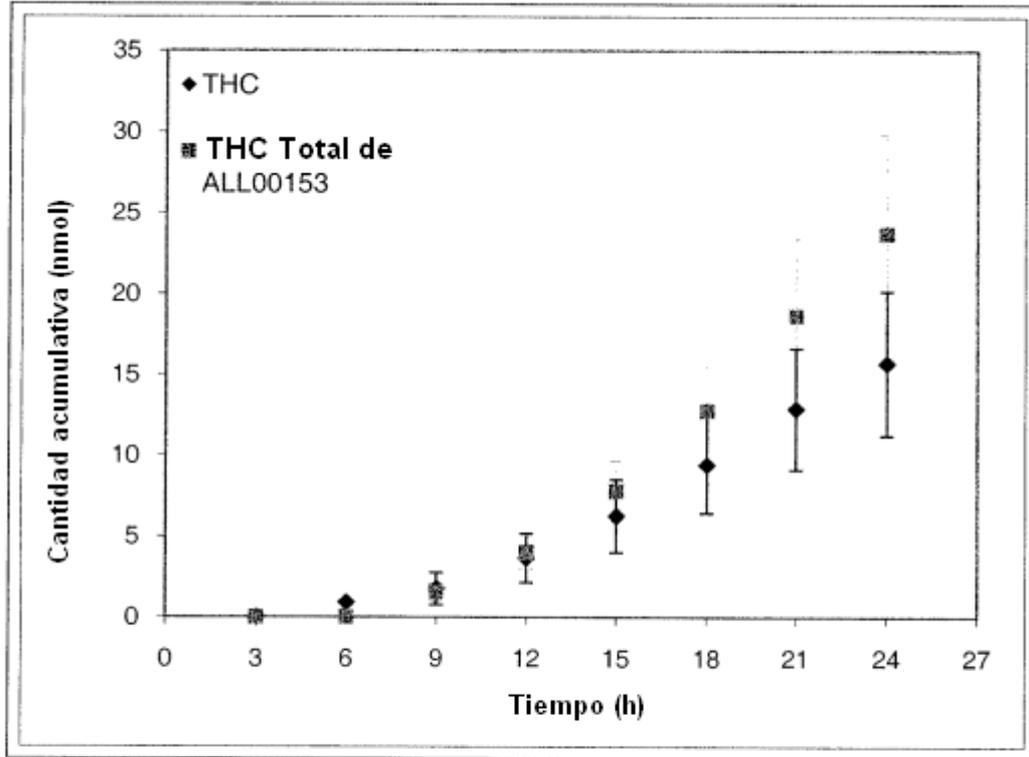


FIGURA 10

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