

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 159**

51 Int. Cl.:

A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
C11C 3/12 (2006.01)
C07D 311/80 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2016 PCT/US2016/031441**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2016 WO16179581**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2016 E 16790224 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 3291807**

54 Título: **Hidrogenación de aceite de cánnabis**

30 Prioridad:
07.05.2015 US 201562158025 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2020

73 Titular/es:
**RESEARCH GROW LABS (100.0%)
12108 Dewey Street
Los Angeles, CA 90066, US**

72 Inventor/es:
SCIALDONE, MARK ANDREW

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 764 159 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

Hidrogenación de aceite de cánnabis

5

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica prioridad a tenor de 35 U.S.C. § 119(e) sobre la solicitud de patente provisional de Estados Unidos, N.º de serie 62/158,025, presentada el 7 de mayo de 2016, titulada "Hidrogenación de aceite de cánnabis".

10

Campo de la invención

La invención se refiere en general a la hidrogenación del aceite esencial de plantas de cánnabis, incluyendo las especies de planta de cánnabis *Cannabis sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*. La hidrogenación del aceite esencial de la planta proporciona una fuente enriquecida de hexahidrocannabinoides para su uso en el tratamiento de diversas afecciones y enfermedades, tal como, aunque no de forma limitativa, cáncer.

15

Antecedentes

20

En general, se ha demostrado que los hexahidrocannabinoides (HHC) son compuestos anticancerosos que inhiben la proliferación celular y la angiogénesis tumoral (Eur J Pharmacol. 2011 650(1):64-71). La actividad antitumoral del análogo de hexahidrocannabinol LYR-8 en xenoinjerto de tumor colorrectal humano está mediada por la inhibición de Akt y la activación del factor 1α inducible por hipoxia. Los compuestos de HHC se han preparado mediante diversos procedimientos, incluidos los procedimientos descritos en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2010/0298579 A1. Esta preparación sintética implica una ciclación catalizada por amina clave de citronelal con un 3-acil-resorcinol sustituido.

25

Existe la necesidad en la técnica de mejorar los procedimientos para producir un aceite de cánnabis hidrogenado que incluye HHC, así como usos terapéuticos para el aceite de cánnabis hidrogenado.

30

Sumario

La presente invención se refiere a un producto, por ejemplo, compuesto, obtenido de la hidrogenación del aceite de cánnabis, composiciones que incluyen el producto y procedimientos de preparación del producto. La hidrogenación convierte los cannabinoides, así como, los terpenoides, los flavonoides y los esteroides presentes en el aceite de cánnabis en sus derivados hidrogenados en una mezcla de aceite de cánnabis hidrogenado (HCO). Las cantidades de los compuestos hidrogenados en el producto HCO dependen de las cantidades de los precursores en el aceite de cánnabis inicial, que pueden variar según la variedad de planta empleada. Adicionalmente, los compuestos hidrogenados formados pueden depender de las condiciones de reacción de hidrogenación usadas y se pueden formar diferentes compuestos del producto cambiando las condiciones de reacción y el catalizador de hidrogenación usado.

35

40

En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para hidrogenar el aceite de cánnabis que incluye la obtención de una planta de cánnabis que tenga aceite esencial, que comprende al menos uno de ácido Δ -9-tetrahidrocannabinólico y ácido Δ -9-cannabidiólico; extraer el aceite esencial de la planta de cánnabis para formar un extracto de aceite esencial; e hidrogenar el extracto de aceite esencial para formar aceite de cánnabis hidrogenado, que comprende al menos uno de ácido Δ -9-tetrahidrocannabinólico hidrogenado y ácido Δ -9-cannabidiólico.

50

Las etapas de extracción e hidrogenación pueden incluir extraer el aceite esencial de la planta de cánnabis empleando un disolvente de extracción, separar un extracto de aceite esencial, incluyendo al menos uno de ácido Δ -9-tetrahidrocannabinólico y ácido Δ -9-cannabidiólico, e hidrogenar el extracto de aceite esencial en ausencia del disolvente de extracción.

55

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición de aceite de cánnabis hidrogenado que incluye un ácido hidrogenado seleccionado del grupo que consiste en ácido hidrogenado Δ -9-tetrahidrocannabinólico y ácido Δ -9-cannabidiólico y, mezclas y combinaciones de los mismos.

60

También se desvela un procedimiento para hacer retroceder tumores en un paciente con cáncer, incluida la preparación de la composición de aceite de cánnabis hidrogenado, que incluye obtener una planta de cánnabis con aceite esencial, incluyendo al menos uno de ácido Δ -9-tetrahidrocannabinólico y ácido Δ -9-cannabidiólico, extraer el aceite esencial de la planta de cánnabis para formar un extracto de aceite esencial e hidrogenar el extracto de aceite esencial para formar aceite de cánnabis hidrogenado, incluyendo al menos uno de ácido Δ -9-tetrahidrocannabinólico hidrogenado y ácido Δ -9-cannabidiólico; y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de aceite de cánnabis hidrogenado al paciente con cáncer.

65

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

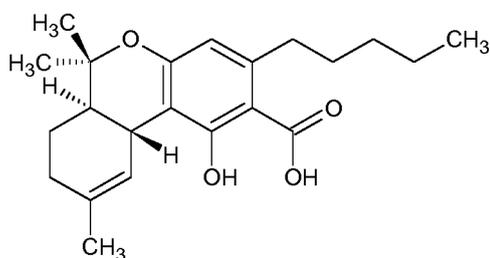
La presente invención se refiere a compuestos, composiciones y procedimientos para extraer e hidrogenar aceites esenciales de la planta de cánnabis. Los hexahidrocannabinoides (HHC) pueden producirse mediante la hidrogenación de mezclas de compuestos tetrahidrocannabinoides, el componente principal del aceite esencial de las plantas de cánnabis, en el presente documento denominado aceite de cánnabis. El aceite de cánnabis se puede obtener de plantas de *Cannabis sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis* por varios procesos de aislamiento convencionales, incluida la destilación al vapor, la extracción con disolvente orgánico, la extracción con disolvente orgánico asistida por microondas, la extracción de fluidos supercríticos y procedimientos crio-mecánicos. El aceite crudo de cánnabis, el extracto o concentrado obtenido de estos procesos se puede usar sin ninguna purificación para producir aceite de cánnabis enriquecido con HHC por hidrogenación del aceite directamente para reducir los dobles enlaces carbono-carbono de los compuestos tetrahidrocannabinoides en el aceite, tal como ácido Δ -9-tetrahidrocannabinólico (THCA) y ácido Δ -9-cannabidiólico (CBDA).

La hidrogenación directa del aceite de cánnabis crudo también hidrogenará los grupos insaturados en los otros compuestos presentes en el aceite de cánnabis, tales como terpenos, los terpenoides, flavonoides, esteroides y otros compuestos insaturados. La transformación química de estos compuestos en el aceite de cánnabis por hidrogenación de sus grupos funcionales insaturados cambia las propiedades del producto en el presente documento denominado aceite de cánnabis hidrogenado (HCO). El HCO es el producto de la hidrogenación del aceite de cánnabis enriquecido con hexahidrocannabinoides y terpenoides hidrogenados. La concentración de los cannabinoides y terpenos individuales, que varía en diferentes variedades de las plantas de cánnabis, en el aceite de cánnabis de partida determina la concentración de los compuestos hidrogenados en el producto HCO.

Por lo tanto, el aceite de cánnabis producido por extracción de plantas enteras se puede utilizar en la reacción de hidrogenación para producir aceite de cánnabis hidrogenado (HCO), que está enriquecido con HHC, así como terpenos hidrogenados, por ejemplo, terpenoides.

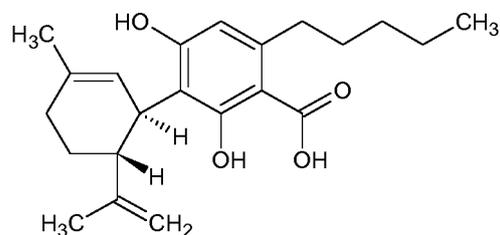
Como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen las definiciones proporcionadas.

La expresión "ácidos tetrahidrocannabinólicos", como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos que tienen las estructuras químicas de ácido Δ -9-tetrahidrocannabinólico (THCA) y ácido Δ -9-cannabidiólico (CBDA) como se representa en las Fórmulas 1a y 1b.



THCA

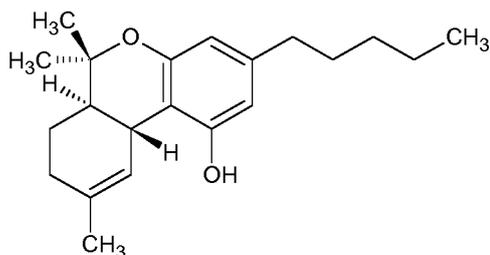
1a



CBDA

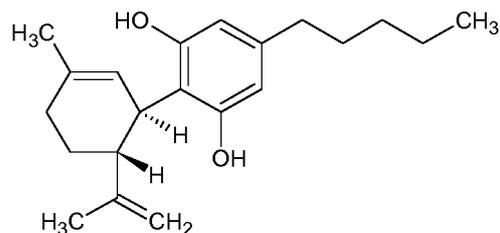
1b

El término "tetrahidrocannabinoles" como se usa en el presente documento se refiere a los compuestos que tienen las estructuras químicas de THC y CBD como se representa en las Fórmulas 2a y 2b.



THC

2a

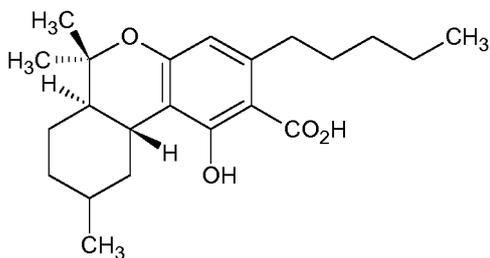


CBD

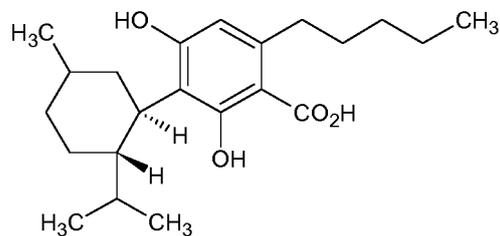
2b

El término "hexahidrocannabinoides" ("HHC") formado por hidrogenación de cannabinoides como se usa en el

presente documento se refiere a los compuestos que tienen las estructuras químicas de HTHCA, HCBDA, HTHC y HCBD como se representa en las Fórmulas 3a, 3b, 3c y 3d.

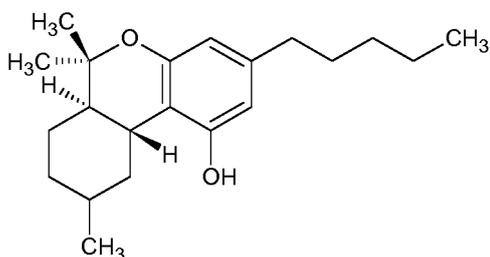


HTHCA 3a

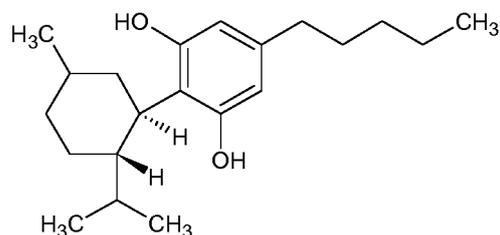


HCBDA 3b

5



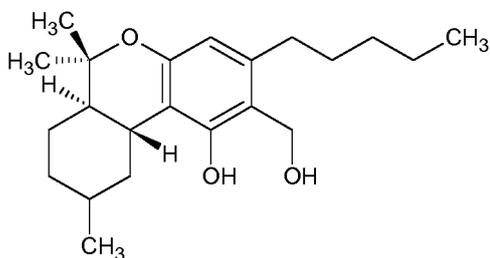
HTHC 3c



HCBD 3d

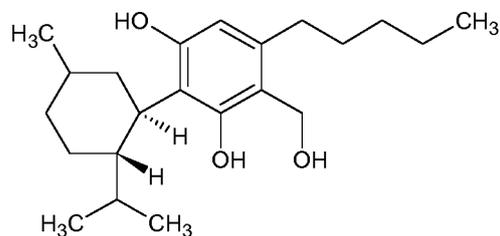
10

El término "2-hidroximetil-hexahidrocannabinoides" ("2-HM-HHC") formado por hidrogenación de cannabinoides como se usa en el presente documento se refiere a los compuestos que tienen las estructuras químicas de 2-HMHTHC y 2-HMHCBT como se representa en las Fórmulas 4a y 4b.



2-HMHTHC

4a

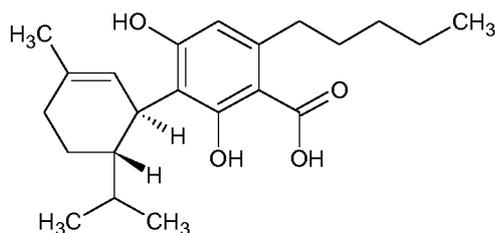


2-HMHCBT

4b

15

La expresión "cannabinol parcialmente hidrogenado" ("PHCBDA") formado por hidrogenación de CBD para reducir selectivamente el grupo isopropenilo como se usa en el presente documento se refiere al compuesto que tiene la estructura química como se representa en la Fórmula 5.



PHCBDA

5

20

La expresión "aceite de cánnabis", como se usa en el presente documento, se refiere al extracto aislado de plantas de cánnabis. El aceite de cánnabis se obtiene de plantas de *Cannabis sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis* por diversos procesos de aislamiento, incluida la destilación al vapor, la extracción con disolvente orgánico, la extracción con

disolvente orgánico asistida por microondas, extracción de fluidos supercríticos y procedimientos crio-mecánicos, que son adecuados para su uso en la presente invención. El aceite de cánnabis crudo, el extracto o concentrado obtenido de este modo puede usarse sin ninguna purificación para producir aceite de cánnabis enriquecido con HHC por hidrogenación del aceite directamente para reducir los dobles enlaces carbono-carbono de los compuestos tetrahidrocannabinoides en el aceite, tal como ácido Δ -9-tetrahidrocannabinólico (THCA) y ácido Δ -9-cannabidiólico (CBDA).

El sistema endocannabinoide (SEC) es un sistema de señalización basada en sustancias químicas hallado en el cuerpo humano en el cerebro, órganos, tejidos conjuntivos, glándulas y células inmunitarias. El sistema ECS funciona basado en ligandos que se unen a los receptores acoplados proteína G unidos a la membrana, es decir, los receptores CB1 y CB2. Los endocannabinoides conocidos son anandamida y 2-araquidonoilglicerol. Los fitocannabinoides producidos por el cánnabis también se unen y activan estos receptores.

Los derivados sintéticos que no son derivados de plantas que tienen selectividad de subtipo de receptor hacia CB1 o CB2 son conocidos en la técnica.

El término "hidrogenación" como se usa en el presente documento se refiere a la reacción química del hidrógeno molecular (H_2) con compuestos orgánicos que da como resultado la adición de una molécula de hidrógeno al compuesto orgánico. La hidrogenación de compuestos orgánicos y mezclas de compuestos orgánicos es bien conocida en la técnica. La hidrogenación de compuestos orgánicos y mezclas de compuestos orgánicos que tienen dobles enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno es generalmente conocida en la técnica.

Las hidrogenaciones catalíticas emplean catalizadores que aumentan la velocidad de reacción entre los compuestos orgánicos. Los catalizadores de la hidrogenación utilizados pueden ser heterogéneos en el medio de reacción, tal como, una solución sobre un catalizador sólido u homogéneo en el disolvente de reacción. El uso de catalizadores tanto heterogéneos como homogéneos en la hidrogenación de compuestos orgánicos y mezclas de compuestos orgánicos también es generalmente conocido en la técnica.

El término "catalizador" como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia que afecta a la velocidad de una reacción química (pero no al equilibrio de la reacción) y emerge del proceso sin cambios químicos. El término "promotor", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que se añade para mejorar la función física o química de un catalizador. Un promotor químico generalmente aumenta la actividad de un catalizador y puede incorporarse al catalizador durante cualquier etapa en el procesamiento químico del constituyente del catalizador. El promotor químico generalmente mejora la función física o química del agente catalizador, pero también se puede añadir para retardar reacciones secundarias indeseables. Un "promotor metálico" se refiere a un compuesto metálico que se añade para mejorar la función física o química de un catalizador.

Muchos catalizadores de la hidrogenación son efectivos, incluyendo (sin limitación) aquellos que contienen como componente principal, por ejemplo, elemento, iridio, paladio, rodio, níquel, rutenio, platino, renio, compuestos de los mismos, combinaciones de los mismos y las versiones soportadas de los mismos. Un catalizador soportado es aquel en el que el agente catalizador activo se deposita sobre un material de soporte mediante pulverización, empapamiento o mezcla física, seguido de desecación, calcinación y, si es necesario, activación a través de procedimientos tales como reducción u oxidación. Los materiales que se usan con frecuencia como soporte son sólidos porosos con altas áreas de superficie total (externa e interna) que pueden proporcionar altas concentraciones de sitios activos por unidad de peso de catalizador. El soporte del catalizador puede mejorar la función del agente catalizador; y los catalizadores soportados son generalmente preferidos porque el catalizador metálico activo se usa de manera más eficiente. Un catalizador que no está soportado sobre un material de soporte de catalizador es un catalizador no soportado. El catalizador metálico usado en el proceso de la presente invención puede usarse como catalizador soportado o no soportado.

El soporte del catalizador puede ser cualquier sustancia inerte sólida que incluye, aunque no de forma limitativa, óxidos, tales como sílice, alúmina, titania, carbonato de calcio, sulfato de bario y carbonos. El soporte del catalizador puede estar en forma de polvo, gránulos, pellas o similares. En ciertas realizaciones, el material de soporte de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en carbono, alúmina, sílice, sílice-alúmina, titania, titania-alúmina, titania-sílice, bario, calcio, compuestos de los mismos y combinaciones de los mismos. Los soportes adecuados incluyen carbono, SiO_2 , $CaCO_3$, $BaSO_4$ y Al_2O_3 . Por otra parte, los metales catalíticos soportados pueden tener el mismo material de soporte o diferentes materiales de soporte. En una realización de la presente invención, el soporte es carbono. Adicionalmente, los soportes, por ejemplo, carbono, pueden tener una superficie de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 m^2/g . Adicionalmente, los soportes, por ejemplo, carbono, pueden tener una superficie de al menos aproximadamente 200 m^2/g o al menos aproximadamente 300 m^2/g .

Los carbonos disponibles comercialmente que pueden usarse en la presente invención como soportes de catalizador incluyen los comercializados con las siguientes marcas registradas: Bameby & SutcliffTM, DarcoTM, NucharTM, Columbia JXNTM, Columbia LCKTM, Calgon PCBTM, Calgon BPLTM, WestvacoTM, NoritTM y Barnaby Cheny NBTM. El carbono disponible comercialmente también puede incluir Calsicat C, Sibunit C o Calgon C (disponible comercialmente como la marca registrada Centaur®). En ciertas realizaciones, las combinaciones de metal catalítico

y sistema de soporte incluyen níquel sobre carbono, níquel sobre Al_2O_3 , níquel sobre CaCO_3 , níquel sobre BaSO_4 , níquel sobre SiO_2 , platino sobre carbono, platino sobre Al_2O_3 , platino sobre CaCO_3 , platino sobre BaSO_4 , platino sobre SiO_2 , paladio sobre carbono, paladio sobre Al_2O_3 , paladio sobre CaCO_3 , paladio sobre BaSO_4 , paladio sobre SiO_2 , iridio sobre carbono, iridio sobre Al_2O_3 , iridio sobre SiO_2 , iridio sobre CaCO_3 , iridio sobre BaSO_4 , renio sobre carbono, renio sobre Al_2O_3 , renio sobre SiO_2 , renio sobre CaCO_3 , renio sobre BaSO_4 , rodio sobre carbono, rodio sobre Al_2O_3 , rodio sobre SiO_2 , rodio sobre CaCO_3 , rodio sobre BaSO_4 , rutenio sobre carbono, rutenio sobre Al_2O_3 , rutenio sobre CaCO_3 , rutenio sobre BaSO_4 y rutenio sobre SiO_2 . Como se ha indicado anteriormente, metales catalíticos útiles incluyen componentes, por ejemplo, elementales, iridio, paladio, rodio, níquel, rutenio, platino y renio; y los materiales de soporte útiles incluyen carbono, alúmina, sílice, sílice-alúmina, titania, titania-alúmina, titania-sílice, bario y calcio, y, más particularmente, carbono, SiO_2 , CaCO_3 , BaSO_4 y Al_2O_3 .

Se puede hacer un catalizador soportado a partir de cualquier combinación de los metales y materiales de soporte mencionados anteriormente. Un catalizador soportado también puede, sin embargo, estar hecho de combinaciones de varios metales y/o diversos materiales de soporte seleccionados de subgrupos de los anteriores formados omitiendo uno o más miembros de los grupos completos como se establece en las listas anteriores. Como resultado, el catalizador soportado puede, en tal caso, no solo estará hecho de uno o más metales y/o materiales de soporte seleccionados de subgrupos de cualquier tamaño que puedan formarse a partir de los grupos completos como se establece en las listas anteriores, pero también se puede hacer en ausencia de los miembros que se han omitido de los grupos completos para formar los subgrupos. Los subgrupos formados al omitir varios miembros de los grupos completos en las listas anteriores pueden, además, contener cualquier número de miembros de los grupos completos, de modo que los miembros de los grupos completos que están excluidos para formar los subgrupos estén ausentes de los subgrupos. Por ejemplo, puede desearse, en ciertos casos, efectuar el proceso en ausencia de un catalizador formado a partir de paladio sobre carbono.

Aunque el porcentaje en peso de catalizador en el soporte no es crítico, se apreciará que cuanto mayor sea el porcentaje en peso de metal, más rápida será la reacción. En ciertas realizaciones, el intervalo de contenido del metal en un catalizador soportado es de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 20 % en peso del total del catalizador soportado (peso del catalizador más el peso del soporte). En otras realizaciones, el intervalo de contenido de metal catalítico es de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso del total del catalizador soportado. Aún adicionalmente, otro intervalo de contenido de metal catalítico es de aproximadamente 3 % en peso a aproximadamente 7 % en peso del total del catalizador soportado. Opcionalmente, se puede usar un promotor metálico con el metal catalítico en el procedimiento de la presente invención. Los promotores metálicos adecuados incluyen: 1) los elementos de los Grupos 1 y 2 de la Tabla Periódica; 2) estaño, cobre, oro, plata y sus combinaciones; y 3) combinaciones de metales del Grupo 8 de la Tabla Periódica en cantidades menores.

La temperatura, el disolvente, el catalizador, la presión y la velocidad de mezclado son todos ellos parámetros que afectan a la hidrogenación. Las relaciones entre estos parámetros pueden ajustarse para efectuar la conversión, la velocidad de reacción y la selectividad deseadas en la reacción del proceso. Dentro del contexto de la presente invención, en ciertas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 25 °C a 250 °C, o de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 150 °C, o de aproximadamente 50 °C a 100 °C.

En ciertas realizaciones, la presión de hidrógeno es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 MPa, o de aproximadamente 0,3 a 10 MPa, o de aproximadamente 0,3 a 4 MPa.

La reacción se puede realizar sola o en presencia de un disolvente. Los disolventes útiles incluyen los conocidos en la técnica para su uso en reacciones de hidrogenación, tales como, hidrocarburos, éteres, alcoholes y mezclas y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, se usan alcoholes, por ejemplo, alcanoles inferiores, tales como, metanol, etanol, propanol, butanol y pentanol.

Cuando la reacción se lleva a cabo de acuerdo con ciertas realizaciones, la selectividad en el intervalo de al menos 70% es alcanzable cuando la selectividad de al menos 85 % puede ser típica. La selectividad es el porcentaje en peso del material convertido que es HCO, donde el material convertido es la porción del material de partida que participa en la reacción de hidrogenación.

El proceso de la presente invención puede llevarse a cabo en lotes, lotes secuenciales (es decir, una serie de reactores de lote) o en modo continuo en cualquiera de los equipos empleados habitualmente para procesos continuos.

En el documento US 2.419.937, se desvela la hidrogenación de THC como un compuesto puro a HHC usando un catalizador heterogéneo (Pt_2O , catalizador de Adams). El THC purificado utilizado se sintetizó mediante isomerización catalizada por ácido de CBD que se aisló del extracto de cáñamo de "aceite rojo" mediante precipitación en un procedimiento descrito en el documento US 2,304,669.

En la técnica se conoce un procedimiento para la hidrogenación selectiva del resto isopropenilo de la L-carvona terpénica usando el catalizador homogéneo cloruro de tris-trifenilfosfina-rodio (catalizador de Wilkinson).

Aunque se conoce la hidrogenación del CBD y THC puros aislados a sus correspondientes derivados hexahidro, por ejemplo, como se indica en Tetrahedron 1966, Vol. 22, pp. 1481 a 1488, la hidrogenación directa del aceite o extracto de cánnabis que comprende mezclas de CBDA, THCA y otros cannabinoides, terpenoides y flavonoides, esteroides y otros compuestos menores presentes en el aceite o extracto, es novedosa. La hidrogenación convierte los grupos insaturados, definidos en el presente documento como dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos en los cannabinoides, los terpenoides, flavonoides, esteroides y otros compuestos menores presentes en el aceite o extracto en grupos saturados mediante la adición de hidrógeno a las moléculas. Esta hidrogenación o saturación de los grupos insaturados cambia las propiedades del aceite producto hidrogenado, tales como, mejoras en el color, la esencia, el sabor, el oler, la estabilidad y la actividad biológica.

El aceite de cánnabis también comprende compuestos insaturados tales como los monoterpenoides carvona, limoneno, mirceno, linalool, pulegona, 1,8-cineol, α -pineno, α -terpineol, terpineol-4-ol, p-cimeno, borneol, Δ -3-careno, geraniol, citronelal, citronelol, citral, ciclocitral y los sesquiterpenos β -cariofileno y nerolidoles. Los dobles enlaces carbono-carbono en las moléculas reaccionan con el hidrógeno en la hidrogenación del aceite de cánnabis.

Además, hay esteroides y compuestos flavonoides en el aceite de cánnabis que contienen dobles enlaces carbono-carbono que reaccionarán con el hidrógeno en la hidrogenación del aceite de cánnabis.

Diferentes condiciones de reacción (catalizador, disolvente, temperatura, presión) en la hidrogenación del aceite de cánnabis determinan los compuestos formados en la reacción y, por lo tanto, la composición molecular del producto HCO.

El aceite de cánnabis se puede obtener de la planta de cánnabis utilizando diversas técnicas y aparatos de extracción convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, el aceite de cánnabis se obtiene de plantas de *Cannabis sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis* por diversos procesos de aislamiento, incluida la destilación al vapor, la extracción con disolvente orgánico, la extracción con disolvente orgánico asistida por microondas, la extracción de fluido supercrítico y los procedimientos crio-mecánicos son adecuados para su uso en la presente invención. Un extracto de cánnabis que comprende aceite de cánnabis crudo, en presencia o ausencia de un disolvente, es adecuado para su uso en la presente invención directamente sin aislamiento del aceite de cánnabis, el extracto o el concentrado. Un extracto de cánnabis obtenido de este modo puede usarse sin ninguna purificación. En ciertas realizaciones, se realiza la hidrogenación directa del extracto de cánnabis.

Un extracto de cánnabis que comprende aceite de cánnabis crudo y un disolvente volátil puede purificarse desgrasando el extracto mediante un proceso de enfriamiento conocido como acondicionamiento para el invierno, que precipita la fracción lipídica del extracto. Un extracto de cánnabis desgrasado obtenido de este modo es adecuado para su uso en la presente invención. Se prefiere la hidrogenación directa del extracto de cánnabis desgrasado.

La reacción de hidrogenación puede llevarse a cabo en lotes en un solo reactor, en lotes secuenciales en una serie de reactores, en zonas de reacción dentro de uno o más reactores, o en modo continuo en cualquiera de los equipos empleados habitualmente para procesos continuos.

En ciertas realizaciones, el proceso de extracción e hidrogenación puede realizarse de la siguiente manera. Se cosecha una planta de cánnabis. Se sabe que la descarboxilación del aceite esencial se inicia tras la cosecha y el posterior envejecimiento de la planta de cánnabis. A temperatura ambiente, la descarboxilación es mínima. Sin embargo, el aumento de temperatura, por ejemplo, mediante calentamiento, acelera el proceso de descarboxilación. Con una descarboxilación mínima, la planta de cánnabis y el aceite esencial que contiene están enriquecidos con THCA y/o CBDA como se muestra en las Fórmulas 1a y 1b, respectivamente. El aceite esencial se extrae mediante un proceso de extracción convencional, tales como, extracción con disolvente, en ausencia de calentamiento o a baja temperatura, para producir una extracción de aceite de cánnabis enriquecida en THCA y/o CBDA. Para retener una concentración o nivel significativo de THCA y CBDA, por ejemplo, ácidos, en el aceite esencial y el extracto resultante del mismo, la planta de cánnabis puede congelarse después de su cosecha. Por tanto, la extracción del aceite esencial de la planta de cánnabis puede producir extracto enriquecido con THCA o extracto enriquecido con CBDA o extracto enriquecido con THCA y CBDA. El extracto de aceite esencial se hidrogena usando técnicas y aparatos de hidrogenación convencionales conocidas en la técnica. Como se ha descrito anteriormente, la hidrogenación generalmente se refiere al tratamiento de un compuesto o composición con hidrógeno, por ejemplo, una reacción química entre hidrógeno molecular (por ejemplo, H_2) normalmente en presencia de un catalizador, tal como, aunque no de forma limitativa, níquel, paladio o platino. La hidrogenación da como resultado la reducción de los dobles enlaces en un compuesto, por ejemplo, hidrocarburo. Al eliminar cualquier disolvente, se produce aceite esencial hidrogenado enriquecido en HTHCA y/o HCBDA, como se muestra en las Fórmulas 3a y 3b, respectivamente.

En ciertas realizaciones, la hidrogenación se realiza en un extracto de cánnabis aislado, por ejemplo, un extracto de cánnabis que se ha separado, y está libre de, disolvente de extracción. En otras realizaciones, la hidrogenación se realiza en un extracto de cánnabis que incluye la presencia de un disolvente de extracción, tal como, hidrocarburo saturado, incluyendo, pero sin limitación, butano, propano y mezclas y combinaciones de los mismos.

Después de la reacción de hidrogenación, el aceite de cánnabis hidrogenado puede recuperarse de la mezcla de reacción mediante procedimientos de separación bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como decantación o filtración. Los HHC se pueden aislar y purificar del aceite de cánnabis hidrogenado, por ejemplo, por
5 cromatografía en columna.

Además de que la hidrogenación de THCA y/o CBDA a HTHCA y/o HCBDA, respectivamente, se pueden hidrogenar otros componentes del aceite esencial de la planta de cánnabis. Por ejemplo, se contempla que el aceite y el extracto enriquecidos con THCA y/o CBDA también contendrán THC y CBD, como se muestra en las Fórmulas 2a y
10 2b, respectivamente, dado que se produce algún nivel o grado de descarboxilación como resultado de la cosecha, y cualquier envejecimiento posterior, de la planta de cánnabis. Aunque, la concentración o nivel de THCA y/o CBDA en el aceite esencial y el extracto será mayor que la concentración o nivel de THC y/o CBD. Por tanto, el HCO también puede incluir HTHC y/o HCBD, como se muestra en las Fórmulas 3c y 3d, respectivamente (por ejemplo, en una cantidad menor que el THCA y/o CBDA). Adicionalmente, como se ha mencionado anteriormente, los
15 flavonoides terpenoides, los esteroides y otros compuestos menores que están presentes en el aceite y el extracto también se hidrogenan en el proceso de hidrogenación del aceite esencial y, por lo tanto, están presentes (por ejemplo, en una cantidad menor que el THCA y/o CBDA) en el HCO.

Los cannabinoides y los derivados de cannabinoides son útiles en el tratamiento de muchas enfermedades, algunas de las cuales están mediadas por el sistema endocannabinoide, son bien conocidos en la técnica. Los subtipos de receptores cannabinoides CB1 y CB2, así como los antagonistas y agonistas sintéticos que modulan esos receptores también son bien conocidos en la técnica. Las aplicaciones terapéuticas se pueden administrar para tratar diversas afecciones y enfermedades, tal como, cáncer, epilepsia, trastorno de estrés posttraumático, diabetes, enfermedad de Crohn, gota, alivio del dolor, glaucoma, dependencia de opioides, abuso de alcohol, insomnio,
20 psoriasis, zóster, anorexia, asma, fibromialgia, artritis reumatoide, dolores de cabeza de tipo migraña, síndrome de Dravet, esclerosis múltiple, autismo y dolor menstrual.

La obesidad abdominal excesiva junto con otros factores de riesgo da como resultado el síndrome metabólico, que puede conducir a cardiopatías, diabetes de tipo 2 y muerte. El sistema endocannabinoide (ECS) está compuesto por
30 lípidos neutros que señalan a través de los receptores de cannabinoides acoplados a proteína G CB1 y CB2. En la obesidad abdominal, el ECS generalmente está regulado en los tejidos centrales y periféricos y su bloqueo produce cambios metabólicos positivos.

El receptor CB1 está implicado en el mantenimiento de la homeostasis y es potencialmente un objetivo clínicamente relevante para el diseño de terapias contra el síndrome metabólico, merece el desarrollo y las pruebas clínicas de los antagonistas neutros de CB1 que pueden atravesar la barrera hematoencefálica o de los agonistas inversos/antagonistas neutros restringidos periféricamente. Los antagonistas selectivos de CB1 son útiles para reducir el peso y dejar de fumar.
35

Los agonistas selectivos de CB1 pueden usarse para aislar los efectos de receptor del receptor CB2, ya que la mayoría de los cannabinoides y endocannabinoides se unen a ambos subtipos de receptores.
40

Como se puede demostrar mediante ensayos de unión competitiva descritos anteriormente, los compuestos de la invención son útiles para modular la función del receptor CB2. En virtud de este hecho, estos compuestos tienen uso terapéutico en el tratamiento de estados de enfermedad y afecciones mediadas por la función del receptor CB2 o que se beneficiarían de la modulación de la función del receptor CB2.
45

Como los compuestos de la invención modulan la función del receptor CB2, tienen una actividad antiinflamatoria e inmunosupresora muy útil y pueden usarse en pacientes como fármacos, particularmente en forma de composiciones farmacéuticas como se expone a continuación, para el tratamiento de enfermedades y afecciones.
50

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos que son agonistas de CB2 también pueden emplearse para el tratamiento del dolor.

Los compuestos agonistas, antagonistas y agonistas inversos de acuerdo con la invención pueden usarse en pacientes como composiciones farmacéuticas, por ejemplo, fármacos, para el tratamiento de los siguientes estados de enfermedad, afecciones o indicaciones que se acompañan de procesos inflamatorios:
55

(i) Enfermedades pulmonares: por ejemplo, asma, bronquitis, rinitis alérgica, enfisema, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (SDRA), enfermedad del criador de palomas, pulmón del granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, incluyendo asma alérgica (atópica o no atópica), así como broncoconstricción inducida por ejercicio, asma laboral, exacerbación vírica o bacteriana del asma, otras asmas no alérgicas y "síndrome del lactante sibilante", neumoconiosis, incluyendo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis;
60

(ii) Enfermedades reumáticas o enfermedades autoinmunes o enfermedades musculoesqueléticas: todas las formas de enfermedades reumáticas, especialmente artritis reumatoide, fiebre reumática aguda y polimialgia
65

- reumática; artritis reactiva; enfermedades reumáticas de tejidos blandos; enfermedades inflamatorias de tejidos blandos de otra génesis; síntomas artríticos en enfermedades degenerativas de las articulaciones (artrosis); tendinitis, bursitis, artrosis, artritis traumática; colagenosis de cualquier génesis, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad de Still, síndrome de Felty; y osteoporosis y otras enfermedades de la resorción ósea;
- 5 (iii) Enfermedades alérgicas: todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo, edema angioneurótico, fiebre del heno, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a fármacos, hemoderivados, agentes de contraste, etc., shock anafiláctico (anafilaxia), urticaria, edema angioneurótico y dermatitis de contacto;
- 10 (iv) Enfermedades vasculares: panarteritis nodosa, poliarteritis nodosa, periarteritis nodosa, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes, aterosclerosis, lesión por reperfusión y eritema nodoso;
- (v) Enfermedades dermatológicas: por ejemplo, dermatitis, psoriasis; quemadura solar, quemaduras, eccema;
- (vi) Enfermedades renales: por ejemplo, síndrome nefrótico; y todos los tipos de nefritis, por ejemplo, glomerulonefritis; y pancreatitis;
- 15 (vii) Enfermedades hepáticas: por ejemplo, desintegración aguda de células hepáticas; hepatitis aguda de varias génesis, por ejemplo, vírica, tóxica, inducida por fármacos; y hepatitis crónicamente agresiva y/o crónicamente intermitente;
- (viii) Enfermedades gastrointestinales: por ejemplo, enfermedades inflamatorias del intestino, síndrome del intestino irritable, enteritis regional (enfermedad de Crohn), colitis ulcerosa; gastritis; úlceras aftosas, enfermedad celíaca, ileítis regional, enfermedad por reflujo gastroesofágico;
- 20 (ix) Neuroprotección: por ejemplo, en el tratamiento de la neurodegeneración después de accidente cerebrovascular; paro cardíaco; derivación pulmonar; lesión cerebral traumática; lesión de la médula espinal o similar;
- (x) Enfermedades oculares: queratitis alérgica, uveítis o iritis; conjuntivitis; blefaritis; neuritis nerviosa óptica; coroiditis; glaucoma y oftalmia simpática;
- 25 (xi) Enfermedades del oído, la nariz y la garganta (ORN): por ejemplo, tinnitus; rinitis alérgica o fiebre del heno; otitis externa; causada por eccema de contacto, infección, etc.; y otitis media;
- (xii) Enfermedades neurológicas: por ejemplo, edema cerebral, particularmente edema cerebral relacionado con tumores; esclerosis múltiple; encefalomiелitis aguda; meningitis; lesión aguda de la médula espinal; traumatismo; demencia, particularmente demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jacob; corea de Huntington, enfermedad de Pick; enfermedad de las neuronas motoras), demencia vascular (incluida la demencia por infarto múltiple), así como la demencia asociada a lesiones ocupantes de espacio intracraneal; infecciones y afecciones relacionadas (incluida la infección por VIH); síndrome de Guillain-Barre; miastenia grave, ictus; y varias formas de convulsiones, por ejemplo, espasmos oscilatorios;
- 30 (xiii) Enfermedades de la sangre: anemia hemolítica adquirida; anemia aplásica y trombocitopenia idiopática;
- (xiv) Enfermedades tumorales: leucemia linfática aguda; enfermedad de Hodgkin, linfoma maligno; linfogranulomatosis; linfosarcoma; tumores malignos sólidos; y metástasis extensas;
- 35 (xv) Enfermedades endocrinas: oftalmopatía endocrina; orbitopatía endocrina; crisis tirotóxica; tiroiditis de Quervain; tiroiditis de Hashimoto; Morbus Basedow; tiroiditis granulomatosa; estroma linfomatoso; enfermedad de Graves; y diabetes de tipo I (diabetes insulino dependiente);
- (xvi) trasplantes de órganos y tejidos, y enfermedades de injerto contra el huésped;
- 40 (xvii) Estados severos de shock, por ejemplo, shock séptico, shock anafiláctico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS);
- 45 (xviii) Dolor agudo, tal como dolor dental, perioperatorio, dolor postoperatorio, dolor traumático, dolor muscular, dolor de la piel quemada, quemadura solar, neuralgia del trigémino, quemadura solar; espasmo del tracto gastrointestinal o del útero, y cólico;
- (xix) Dolor visceral, tal como el dolor asociado a dolor pélvico crónico, pancreatitis, úlcera péptica, cistitis intersticial, cólico renal, angina, dismenorrea, menstruación, dolor ginecológico, síndrome del intestino irritable (SII), dispepsia no ulcerosa, dolor torácico no cardíaco e isquemia miocárdica;
- 50 (xx) Dolor neuropático, tal como dolor lumbar, neuralgia no herpética, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, daños neurales, dolor neuropático relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), traumatismo craneal, mononeuropatía traumática dolorosa, dolor inducido por toxinas y quimioterapia, dolor del miembro fantasma, polineuropatía dolorosa, síndrome de dolor talámico, dolor secundario a accidente cerebrovascular, lesión del sistema nervioso central, dolor posquirúrgico, dolor del muñón, dolor de movimiento repetitivo, dolor inducido por el síndrome postmastectomía, esclerosis múltiple, avulsiones radiculares, síndrome de postoracotomía, dolor neuropático asociado a hiperalgesia y alodinia;
- 55 (xxi) Dolor inflamatorio/nociceptivo inducido o asociado a trastornos tales como artrosis, artritis reumatoide, enfermedad reumática, tenosinovitis, gota, vulvodinia, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), tendinitis, artrosis, artritis juvenil, espondilitis, artritis gotosa, artritis psoriásica, dolor musculoesquelético, fibromialgia, torceduras y esguinces, dolor mantenido por vía simpática, miositis, dolor asociado a migraña, dolor de muelas, gripe y otras infecciones víricas, tales como resfriado común, fiebre reumática, lupus sistémico y eritematoso;
- 60 (xxii) Dolor por cáncer inducido o asociado a tumores, tal como leucemia linfática; enfermedad de Hodgkin, linfoma maligno; linfogranulomatosis; sarcoma linfático; tumores malignos sólidos; metástasis extensas;
- 65 (xxiii) Cefalea, tal como cefalea en racimos, migraña con y sin aura, cefalea de tipo tensional, cefalea con diferentes orígenes, trastornos de cefalea, incluido el uso profiláctico y agudo; y

- (xxiv) varios otros estados de enfermedad o afecciones que incluyen, reestenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea, dolor agudo y crónico, aterosclerosis, lesión por reperfusión, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, lesión térmica, lesión de múltiples órganos secundaria a traumatismo, enterocolitis necrotizante y síndromes asociados a hemodiálisis, leucoféresis y transfusión de granulocitos, sarcoidosis, gingivitis, pirexia, edema resultante de un traumatismo asociado a quemaduras, esguinces o fracturas, edema cerebral y angioedema, diabetes, tal como vasculopatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, resistencia poscapilar o síntomas diabéticos asociados a insulinitis (por ejemplo, hiperglucemia, diuresis, proteinuria y aumento de la excreción urinaria de nitrato y caliceína).
- 5
- 10 Otras indicaciones incluyen: epilepsia, shock séptico, por ejemplo como agentes antihipovolémicos y/o hipotensores, cáncer, septicemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna y vejiga hiperactiva, prurito, vitíligo, trastornos gastrointestinales generales, alteraciones de la motilidad visceral a las regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, daño tisular y fiebre postoperatoria, síndromes asociados a picor.
- 15 Además de ser útil para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares.
- 20 Para el tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas anteriormente, una dosis terapéuticamente eficaz estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por dosificación de un compuesto de la invención; en ciertas realizaciones, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por dosificación. Por ejemplo, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación sería de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 7.000 mg por dosificación.
- 25 de un compuesto de la invención, o de aproximadamente 7,0 mg a aproximadamente 1.400 mg por dosificación. Puede ser necesario algún grado de optimización rutinaria de la dosis para determinar un nivel y un patrón de dosificación óptimos. El principio activo se puede administrar desde 1 hasta 6 veces al día.
- 30 El HCO puede administrarse por vaporización, inhalación o haciendo uso de un alimento portador, composición comestible o farmacéutica. Cuando se usan como productos farmacéuticos, el HCO está, normalmente, en composiciones que se pueden preparar usando procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica y comprenden los productos HCO de la presente invención. Los productos de HCO también pueden administrarse solos o en combinación con adyuvantes que potencien la estabilidad de los compuestos de la invención, faciliten la administración de las composiciones farmacéuticas que contienen los mismos en ciertas realizaciones, proporcionen mayor disolución o dispersión, aumento de la actividad inhibitoria, proporcionen terapias complementarias, y similares. Los compuestos según la invención pueden usarse solos o en combinación con otras sustancias activas según la invención, opcionalmente, también en conjunción con otras sustancias farmacológicamente activas. En general, los productos de HCO de la presente invención se administran en una cantidad terapéuticamente o farmacéuticamente eficaz, pero pueden administrarse en cantidades inferiores para fines diagnósticos o de otro tipo.
- 35
- 40 Los procedimientos de administración de HCO en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada pueden llevarse a cabo usando cualquiera de los modos de administración aceptados de composiciones farmacéuticas. Por tanto, la administración puede ser, por ejemplo, oral, por vía bucal (por ejemplo, sublingual), por vía nasal, por vía parenteral, por vía tópica, transdérmica, por vía vaginal o por vía rectal, en forma de sólido, semisólido, polvo liofilizado, o formas de dosificación líquidas, tal como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina dura y blanda elástica, polvos, soluciones, suspensiones o aerosoles, o similares, preferentemente en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración sencilla de dosificaciones precisas. Las composiciones farmacéuticas incluirán generalmente un portador o excipiente farmacéuticos convencionales y un compuesto de la invención como el/un agente activo y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, diluyentes, vehículos o combinaciones de los mismos. Tales excipientes,
- 45
- 50 portadores o aditivos farmacéuticamente aceptables, así como los procedimientos de preparación de las composiciones farmacéuticas para diversos modos o administraciones, son bien conocidos por aquellos expertos en la materia.
- 55 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración bucal (sublingual) incluyen pastillas para chupar que comprenden un compuesto de la presente invención en una base aromatizada, generalmente sacarosa, y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.
- 60 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden preparaciones acuosas estériles de un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, estas preparaciones se administran por vía intravenosa, aunque la administración también puede realizarse por inyección subcutánea, inyección intramuscular o intradérmica. Las formulaciones farmacéuticas inyectables se basan habitualmente en solución salina estéril inyectable, solución salina tamponada con fosfato, suspensiones oleaginosas u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica y generalmente se vuelven estériles e isotónicas con la sangre. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas inyectables pueden proporcionarse como una solución o suspensión inyectable estéril
- 65

en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, incluyendo 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio, aceites fijos, tales como mono o diglicéridos sintéticos, ácidos grasos, tales como ácido oleico y similares. Dichas formulaciones farmacéuticas inyectables se formulan de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o de fraguado y agentes de suspensión adecuados. Las composiciones inyectables generalmente contendrán de 0,1 a 5 % p/p de un producto de HCO de la invención.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral de los compuestos incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. Para dicha administración oral, se forma una composición farmacéuticamente aceptable que contiene uno o más compuestos de la invención mediante la incorporación de cualquiera de los excipientes empleados normalmente, tal como, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, derivados de éter de celulosa, glucosa, gelatina, sacarosa, citrato, galato de propilo y similares. Dichas formulaciones farmacéuticas sólidas pueden incluir formulaciones, como son bien conocidas en la técnica, para proporcionar un suministro prolongado o sostenido del medicamento al tracto gastrointestinal por cualquier número de mecanismos, que incluyen, aunque sin limitación, liberación sensible al pH de la forma de dosificación basada en el cambio de pH del intestino delgado, erosión lenta de un comprimido o cápsula, retención en el estómago basada en las propiedades físicas de la formulación, bioadhesión de la forma de dosificación al revestimiento mucoso del tracto intestinal, o liberación enzimática del fármaco activo desde la forma de dosificación.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral de los compuestos incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires, que opcionalmente contienen adyuvantes farmacéuticos en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes adicionales, tales como agentes hidratantes, emulsionantes, de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las formas de dosificación tópicas de los compuestos incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes, pomadas oculares, gotas para los ojos o los oídos, apósitos impregnados y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales apropiados, tales como conservantes, disolventes auxiliares de la penetración de fármacos y emolientes en ungüentos y cremas. La aplicación tópica puede ser una vez o más de una vez al día, dependiendo de las consideraciones médicas habituales. Adicionalmente, en ciertas realizaciones, los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados. Las formulaciones también pueden contener vehículos convencionales compatibles, tales como bases de cremas o ungüentos y etanol o alcohol oleílico para lociones. Dichos vehículos pueden estar presentes desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 98 % de la formulación, más generalmente, formarán hasta aproximadamente el 80 % de la formulación.

La administración transdérmica también es posible. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos adaptados para que permanezcan en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente para todo el régimen de dosificación. Dichos parches contienen adecuadamente un compuesto de la invención en una solución acuosa opcionalmente tamponada, solución acuosa, disuelto y/o dispersado en un adhesivo, o dispersado en un polímero. Una concentración adecuada del producto de HCO es de aproximadamente 1 % a 35 %, o de aproximadamente 3 % a 15 %.

Para la administración por inhalación, los productos de HCO de la invención se administran convenientemente en forma de aerosol de un dispositivo de pulverización de bomba que no requiere un gas propulsor o de un paquete presurizado o un nebulizador con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, tetrafluoroetano, heptafluoropropano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En cualquier caso, la unidad de dosificación de aerosol puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida de modo que el inhalador de dosis medida (IDM) resultante se use para administrar los compuestos de la invención de una manera reproducible y controlada. Tales dispositivos inhaladores, nebulizadores o atomizadores son conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, en la publicación internacional de PCT n.º WO 97/12687 (particularmente en la FIG. 6 de las mismas, que es la base del nebulizador comercial RESPIMAT®); los documentos WO 94/07607; WO 97/12683; y WO 97/20590.

La administración rectal puede efectuarse utilizando supositorios de dosis unitarias en los que el compuesto se mezcla con sólidos solubles o insolubles en agua de bajo punto de fusión, tales como grasas, manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares, o ésteres de ácidos grasos de polietilenglicoles, o similares. El compuesto activo suele ser un componente menor, a menudo de aproximadamente 0,05 a 10 % en peso, siendo el resto el componente base.

En todas las composiciones farmacéuticas anteriores, los compuestos de la invención se formulan con un vehículo o excipiente aceptable. Los portadores o excipientes utilizados deben, por supuesto, ser aceptable en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no deben ser perjudiciales para el paciente. El vehículo o excipiente puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y se formula, preferentemente, con el compuesto de la

- invención como una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de 0,05 % a 95 % en peso del compuesto activo. Dichos vehículos o excipientes incluyen cargas o diluyentes inertes, aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, retardantes de solución, aceleradores de la resorción, agentes de absorción y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o β -lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.
- 10 Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables abarcan todos los aditivos anteriores y similares.

Ejemplos

- 15 La presente invención se define adicionalmente en los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se dan solo a modo de ilustración. A partir del análisis anterior y de estos ejemplos, el experto puede determinar las características esenciales de la presente invención y, sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos el uso y condiciones.

- 20 Se usan las siguientes abreviaturas: GC es cromatografía de gases; GC-MS es cromatografía de gases-espectrometría de masas; FID es detector de ionización de llama; RMN es resonancia magnética nuclear; °C es grados centígrados; MPa es megaPascal; kPa es kiloPascal; Pa es Pascal; rpm son revoluciones por minuto; ml es mililitro; CMO es aceite de cánnabis; % p es porcentaje en peso; TOS es tiempo en la corriente; NPL es tetrahidrocannabinoides; HHC es hexahidrocannabinoides; h es hora; conc. es concentración; conv. es conversión; temperatura es la temperatura; °C es grados centígrados; kg es kilogramo; XRF es espectroscopía de fluorescencia de rayos X; ppm es partes por millón.

Ejemplo 1

- 30 Se obtuvo extracto de cánnabis preextraído (374 mg) enriquecido con THCA. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, el extracto de cánnabis en etanol absoluto (20 ml) se trató con Pd al 10 %/C (36 mg, Aldrich) y se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente. Se enjuagó gas hidrógeno en el recipiente y se burbujeó a través de la mezcla. La mezcla se agitó bajo un globo de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. La cromatografía en capa fina mostró una mancha ligeramente menos polar (acetato de etilo al 30 %/hexanos en placas de gel de sílice). El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria para producir un producto HTHCA como un aceite transparente (330 mg) caracterizado por RMN y MS. El espectro de RMN ¹³C del producto mostró pérdida de los carbonos olefínicos a 124 y 132 ppm respectivamente. El peso molecular se confirmó mediante espectroscopía de masas de alta resolución donde el M + H observado fue 361,2375.

Ejemplo 2

- 40 Se obtuvo extracto de cánnabis preextraído (100 mg) enriquecido con CBDA. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, el extracto de cánnabis en etanol absoluto (10 ml) se trató con Pd al 10 %/C (10 mg, Aldrich) y se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente. Se enjuagó gas hidrógeno en el recipiente y se burbujeó a través de la mezcla. La mezcla se agitó bajo un globo de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. La cromatografía en capa fina mostró una mancha ligeramente menos polar (acetato de etilo al 30 %/hexanos en placas de gel de sílice). El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria para producir el producto HCBDA como un aceite pálido (86 mg) caracterizado por RMN y MS. El espectro de RMN del producto mostró pérdida de todos los carbonos olefínicos. El peso molecular se confirmó por espectroscopía de masas donde se observaron los aductos mono y dihidrogenados como sales de amonio a 377 y 375 (el material de partida mostró una sal de amonio a 373 m/e).

Ejemplo 3

- 55 El efecto del aceite de cánnabis hidrogenado y no hidrogenado sobre el crecimiento tumoral y la angiogénesis se evaluó implantando células U87 (glioblastoma humano) 3×10^6 (matrigel al 50 %) en tres ratones atímicos hembra. El sitio de implantación fue subcutáneo con dos implantes por ratón. La fecha de implantación fue el 1 de febrero de 2016 y la fecha de administración del tratamiento fue el 3 de febrero de 2016. Había tres ratones en cada uno de los siguientes grupos y el tratamiento consistió en alimentar a cada uno de los tres ratones con 10 mg/kg de peso corporal del tratamiento correspondiente a cada uno de los siguientes grupos:

- 60
1. Vehículo no tratado
 2. THCA
 - 65 3. CBDA

4. HCBDA

5. HTHCA

5 La fecha de finalización fue el 11 de febrero de 2016. En esta fecha, se extirparon los tumores y se pesaron. Los resultados se muestran en la Tabla 1 y se ilustran en la siguiente gráfica.

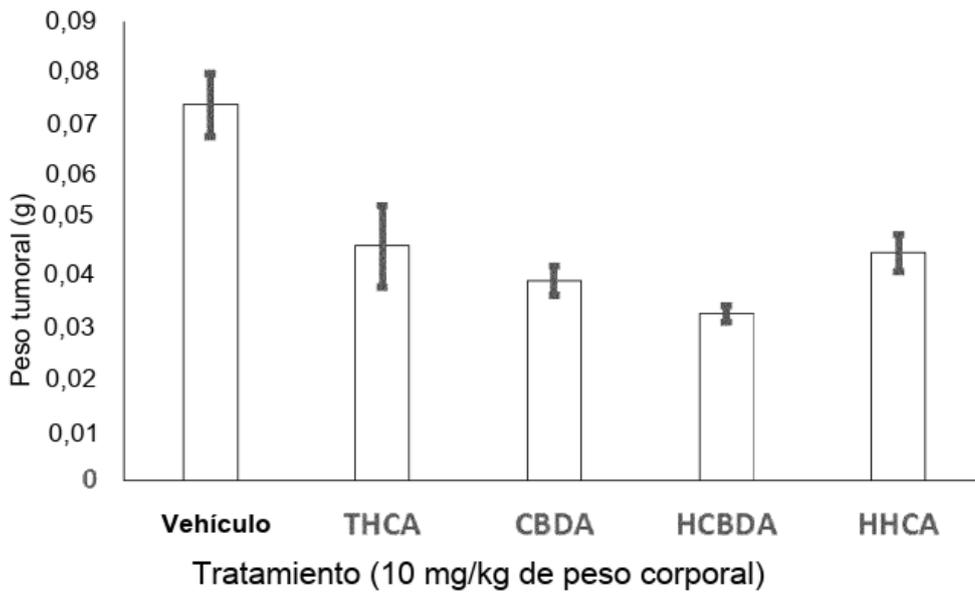
TABLA 1

Tratamiento	Peso tumoral (mg)
Vehículo	73,8
THCA	46,0
CBDA	39,1
HCBDA	32,6
HTHCA	44,5

10 La Tabla 1 muestra que para el grupo "Vehículo" no tratado, el peso promedio de los tumores extirpados para los tres ratones fue de 73,8 mg, es decir, peso total de los tumores extirpados/seis tumores (es decir, dos tumores en cada uno de los tres ratones). Se supuso que el peso del tumor extirpado para el grupo de "Vehículo no tratado" era esencialmente equivalente a su peso tumoral inicial. Por tanto, los resultados muestran que cada uno de los tratamientos con THCA, CBDA, HCBDA y HTHCA fueron eficaces en la reducción del peso del tumor.

15

Efecto de los cannabinoides sobre el peso tumoral del glioblastoma (U87) tras una semana de tratamiento



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para hidrogenar el aceite de cánnabis, que comprende:
- 5 obtener una planta de cánnabis con aceite esencial, que comprende al menos uno de ácido Δ -9-tetrahidrocannabinólico y ácido Δ -9-cannabidiólico; extraer el aceite esencial de la planta de cánnabis para formar un extracto de aceite esencial; e hidrogenar el extracto de aceite esencial para formar aceite de cánnabis hidrogenado, que comprende al menos uno de ácido Δ -9-tetrahidrocannabinólico hidrogenado y ácido Δ -9-cannabidiólico.
- 10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las etapas de extracción e hidrogenación comprenden extraer el aceite esencial de la planta de cánnabis empleando un disolvente de extracción, separar un extracto de aceite esencial, que comprende al menos uno de Δ -9-tetrahidrocannabinol y Δ -9-cannabidiol, e hidrogenar el extracto de aceite esencial en ausencia del disolvente de extracción.
- 15 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el aceite esencial comprende al menos uno de Δ -9-tetrahidrocannabinol y Δ -9-cannabidiol.
- 20 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el aceite esencial comprende terpenoides, flavinoides, esteroides y mezclas y combinaciones de los mismos.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa de extracción comprende poner en contacto el aceite esencial con un disolvente de extracción.
- 25 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el disolvente de extracción comprende un disolvente orgánico volátil.
7. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el extracto de aceite esencial comprende de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 80 % en peso de aceite esencial.
- 30 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa de hidrogenación comprende poner en contacto el extracto de aceite esencial con al menos uno de un catalizador y un disolvente.
9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa de hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 100 °C.
- 35 10. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la eliminación del disolvente se realiza por destilación al vacío.
11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el extracto de aceite esencial comprende de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 80 % en peso de aceite de cánnabis.
- 40 12. Una composición de aceite de cánnabis hidrogenado, que comprende un ácido hidrogenado seleccionado del grupo que consiste en ácido Δ -9-tetrahidrocannabinólico hidrogenado, ácido Δ -9-cannabidiólico hidrogenado y, mezclas y combinaciones de los mismos.
- 45 13. Un aceite de cánnabis hidrogenado para su uso en un procedimiento de tratamiento para revertir el tumor en un paciente de cáncer, en donde el aceite de cánnabis hidrogenado comprende un ácido hidrogenado seleccionado del grupo que consiste en ácido Δ -9-tetrahidrocannabinólico hidrogenado, ácido Δ -9-cannabidiólico y mezclas y combinaciones de los mismos.
- 50 14. La composición para su uso como en la reivindicación 13, que comprende un vehículo.
15. La composición para su uso como en la reivindicación 13, en donde la composición es para administración por una vía seleccionada de los grupos que consisten en vía oral, bucal, nasal, parenteral, tópica, transdérmica, vaginal o rectal.
- 55