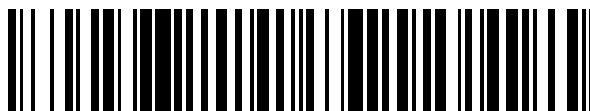


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 929 366**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/352** (2006.01)

**C07D 311/04** (2006.01)

**C07D 311/80** (2006.01)

**C12N 15/09** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2019** **E 21171866 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2022** **EP 3884936**

54 Título: **Plantas de Cannabis sativa modificadas genéticamente y compuestos cannabinoides modificados para tratamiento de adicción a sustancias y otros trastornos**

30 Prioridad:

**20.02.2018 US 201862632448 P**

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

**28.11.2022**

73 Titular/es:

**MYMD PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**855 N. Wolfe Street, Suite 601**  
**Baltimore, MD 21205, US**

72 Inventor/es:

**WILLIAMS, JONNIE R**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 929 366 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

Plantas de *Cannabis sativa* modificadas genéticamente y compuestos cannabinoides modificados para tratamiento de adicción a sustancias y otros trastornos

Referencia cruzada a solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud No. 62/632,448, presentada el 20 de febrero de 2018.

## Antecedentes

En los últimos años, se ha realizado una investigación considerable sobre los efectos terapéuticos del cánnabis, incluyendo sus constituyentes tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD).

Aún existe la necesidad de compuestos mejorados para tratar indicaciones tales como depresión, adicción a sustancias, abandono de tabaquismo, dolor, cánceres, trastornos autoinmunitarios y/o trastornos asociados a inflamación crónica. Los compuestos descritos en el presente documento pueden obtenerse de una planta de *Cannabis sativa* modificada genéticamente o los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse sintéticamente.

## Sumario

De acuerdo con aspectos desvelados en el presente documento, se desvelan métodos para aumentar los niveles de cannabinoides en plantas de *Cannabis sativa* modificadas genéticamente. En otros aspectos, se desvelan métodos para modificar genéticamente una planta de *Cannabis sativa* por modificación genética de la planta para inducir la sobreexpresión del gen que controla la expresión de ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) sintasa. En un aspecto, la sobreexpresión de THCA sintasa cataliza un aumento de síntesis de ácido cannabigerólico en ácido tetrahidrocannabinólico. En otros aspectos más, el ácido tetrahidrocannabinólico de la planta de *Cannabis sativa* modificada genéticamente se convierte en niveles aumentados de cannabinoides en la planta. En un aspecto, el cannabinoide es (3a*R*)-2,4,4-trimetil-7-pentil-3,3a,4,9b-tetrahidrociclopenta[c]cromen-9-ol. De acuerdo con otro aspecto, la planta de *Cannabis sativa* modificada genéticamente incluye una modificación genética que induce que la planta de *Cannabis sativa* sobreexpresa el gen que controla la expresión de ácido cannabidiólico (CBDA) sintasa. La CBDA sintasa cataliza un aumento de síntesis de ácido cannabigerólico en ácido cannabidiólico, y el ácido cannabidiólico se convierte en un nivel de cannabinoides aumentado en la planta.

En un aspecto, se desvelan métodos para modificar genéticamente una planta de *Cannabis sativa* para producir niveles aumentados de cannabinoides. En otro aspecto, una planta de *Cannabis sativa* se modifica genéticamente para incluir una modificación genética que induzca que la planta sobreexpresa el gen que controla la expresión de ácido cannabidiólico (CBDA) sintasa y la CBDA sintasa cataliza un aumento de síntesis de ácido cannabigerólico en ácido cannabidiólico. En otros aspectos, el ácido cannabidiólico de la planta de *Cannabis sativa* modificada genéticamente se convierte en niveles aumentados de cannabinoides en la planta. En otro aspecto, el cannabinoide es 2-((1*R*,5*R*)-3-metil-5-(prop-1-en-2-il)ciclopent-2-en-1-il)-5-pentil-benceno-1,3-diol. De acuerdo con otro aspecto, la planta de *Cannabis sativa* modificada genéticamente incluye una segunda modificación genética que induce que la planta de *Cannabis sativa* sobreexpresa el gen que controla la expresión de THCA sintasa que cataliza un aumento de síntesis de ácido cannabigerólico en ácido tetrahidrocannabinólico, y el ácido tetrahidrocannabinólico se convierte en un segundo nivel de cannabinoides aumentado en la planta.

De acuerdo con otro aspecto, se desvela una planta de *Cannabis sativa* transgénica que produce niveles aumentados de compuestos cannabinoides. En un aspecto, el compuesto cannabinoide es (3a*R*)-2,4,4-trimetil-7-pentil-3,3a,4,9b-tetrahidrociclopenta[c]cromen-9-ol. En otro aspecto, el compuesto cannabinoide es 2-((1*R*,5*R*)-3-metil-5-(prop-1-en-2-il)ciclopent-2-en-1-il)-5-pentilbenceno-1,3-diol.

En otros aspectos, se desvela un método para aumentar los niveles de cannabinoides en una planta de *Cannabis sativa* en el que la planta incluye una modificación genética que induce que la planta sobreexpresa un gen que controla la catálisis de la síntesis de ácido cannabigerólico, y el nivel aumentado de ácido cannabigerólico se sintetiza en cannabinoides en la planta.

En un aspecto, se desvela el compuesto cannabinoide modificado (3a*R*)-2,4,4-trimetil-7-pentil-3,3a,4,9b-tetrahidrociclopenta[c]cromen-9-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, un compuesto cannabinoide modificado es 2-((1*R*,5*R*)-3-metil-5-(prop-1-en-2-il)ciclopent-2-en-1-il)-5-pentilbenceno-1,3-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, una composición comprende una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto cannabinoide modificado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

## Breve descripción de los dibujos

Puede obtenerse una comprensión más completa de la presente invención y ciertas ventajas de la misma por referencia a la siguiente descripción detallada considerando los dibujos adjuntos, en los que:

la Figura 1 muestra la ruta biosintética de síntesis de cannabinoides en la planta de *Cannabis sativa*. THCA sintasa y CBDA sintasa catalizan la ciclación oxidativa del resto de monoterpeno del ácido cannabigerólico (CBGA) para formar THCA y CBDA. Se generan diversos compuestos cannabinoides y derivados de cannabinoides a partir de THCA y CBDA. Dos de los cannabinoides mejor conocidos, THC y CBD, se generan a partir de THCA y CBDA por descarboxilación no enzimática durante ahumado y almacenamiento.

## Descripción detallada

Los cannabinoides producidos por la planta de *Cannabis sativa* tienen el potencial de proporcionar nuevos compuestos terapéuticos para tratar una gran diversidad de enfermedades y otras dolencias humanas. Se han aislado más de 100 cannabinoides diferentes del cáñabis y cada compuesto cannabinoide exhibe diversos efectos. Por ejemplo, THC es bien conocido por sus efectos psicológicos y CBD es conocido por sus efectos no psicoactivos. THC y los derivados relacionados ejercen habitualmente actividades terapéuticas a través de los receptores de cannabinoides que se encuentran en seres humanos y otros mamíferos. CBD es un isómero de THC. CBD y los derivados de CBD también exhiben efectos antioxidantes y antiinflamatorios a través de rutas no relacionadas con los receptores de cannabinoides. Los receptores de cannabinoides de tipo 1 (CB<sub>1</sub>) se encuentran principalmente en el cerebro, incluyendo los ganglios basales, y el sistema límbico, el hipocampo y el cuerpo estriado, así como el cerebelo. Los receptores CB<sub>1</sub> pueden encontrarse en la retina y el ojo anterior humanos. Las investigaciones indican que los receptores de cannabinoides de tipo 2 (CB<sub>2</sub>) son responsables de los efectos antiinflamatorios y otros efectos terapéuticos relacionados con los cannabinoides.

Las plantas de cáñabis que contienen altos niveles de cannabinoides tales como, por ejemplo, THC, se conocen habitualmente como plantas de "marihuana". Las plantas de cáñabis con un bajo contenido de cannabinoides se categorizan como plantas de "cáñamo". Habitualmente, cada país determina los niveles de cannabinoides que diferencian las plantas de cáñabis entre las categorías de plantas de marihuana o de cáñamo. Generalmente, el contenido de THC en peso seco para que una planta de cáñabis se categorice como planta de cáñamo es un 0,3 % o menos. Las plantas de *Cannabis sativa* que tienen un contenido de THC, CBD y otros cannabinoides mayor de un 0,3 % se consideran habitualmente plantas de marihuana. La marihuana médica contiene habitualmente niveles de cannabinoides entre un 5 y un 20 %. Otras plantas de *Cannabis sativa* pueden producir niveles de cannabinoides de un 25 a un 30 %. En un aspecto, en el presente documento se desvela una planta de *Cannabis sativa* modificada genéticamente que produce un nivel aumentado de cannabinoides que es al menos un 20 %. En otro aspecto, en el presente documento se desvela una planta de *Cannabis sativa* modificada genéticamente que produce un nivel aumentado de cannabinoides que es aproximadamente un 5 a un 20 %. En otro aspecto más, en el presente documento se desvela una planta de *Cannabis sativa* modificada genéticamente que produce un nivel aumentado de cannabinoides que es aproximadamente un 25 a un 30 %. En un aspecto, la planta de *Cannabis sativa* no modificada genéticamente se clasifica como planta de cáñamo. En otro aspecto, la planta de *Cannabis sativa* no modificada genéticamente se clasifica como planta de marihuana. En otros aspectos, el cannabinoide es un derivado de THC. En otros aspectos, el cannabinoide es (3aR)-2,4,4-trimetil-7-pentil-3,3a,4,9b-tetrahidrociclopenta[c]cromen-9-ol. En otros aspectos, el cannabinoide es un cannabidiol o derivado de cannabidiol. En otro aspecto más, el cannabinoide es 2-((1R,5R)-3-metil-5-(prop-1-en-2-il)ciclopent-2-en-1-il)-5-pentilbenceno-1,3-diol.

Los materiales de planta de *Cannabis sativa* que contienen cannabinoides pueden incluir la planta o partes de la planta, tales como corteza, hojas, tallo, raíz, madera, flores, frutos, semillas, bayas, exudados, extractos o combinaciones de los mismos. Como se usa en el presente documento, una planta de *Cannabis sativa* incluye variantes, subespecies, quimiovariedades, cruces genéticos, autocruces o híbridos. De acuerdo con un aspecto desvelado en el presente documento, una planta de *Cannabis sativa* transgénica se modifica genéticamente para expresar, reprimir, alterar o mutar un gen o genes implicados en la ruta de biosíntesis de cannabinoides. De acuerdo con otro aspecto más, una planta de *Cannabis sativa* modificada genéticamente desvelada en el presente documento puede producir niveles aumentados de cannabinoides debido a un gen o genes modificados que codifican una enzima o enzimas o proteína o proteínas implicadas en la biosíntesis de diversos cannabinoides.

La ruta biosintética de la planta *Cannabis sativa* que produce los diversos cannabinoides comienza con el precursor ácido cannabigerólico. Como se muestra en la Figura 1, las enzimas THCA sintasa y CBDA sintasa catalizan la biosíntesis de ácido cannabigerólico en ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) y ácido cannabidiólico (CBDA), respectivamente, así como otros cannabinoides. Se conoce que otros cannabinoides diversos se producen a través de esta ruta. THC, CBD y otros derivados de cannabinoides se generan artificialmente a partir de THCA y CBDA mediante descarboxilación no enzimática. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes, Oier Aizpurua-Olaizola, Umut Soydaner, Ekin Öztürk, Daniele Schibano, Yilmaz Simsir, Patricia Navarro, Nestor Etxebarria, y Aresatz Usobiaga, Journal of Natural Products 2016 79 (2), 324-331. Diversas clases de cannabinoides que se biosintetizan a través de esta ruta general incluyen THC (tetrahidrocannabinol), THCA (ácido tetrahidrocannabinólico), CBD (cannabidiol), CBDA (ácido cannabidiólico), CBN

(cannabinol), CBG (cannabigerol), CBC (cannabicromeno), CBL (cannabiciol), CBV (cannabivarina), THCV (tetrahidrocannabivarina), CBDV (cannabidivarina), CBCV (cannabicromevarina), CBGV (cannabigerovarina), CBGM (cannabigerol monometil éter), CBE (cannabielsoína), y CBT (cannabicitrano).

5 Una técnica de ingeniería genética para aumentar el contenido de cannabinoides de una planta de *Cannabis sativa* implica manipular el gen que controla la expresión de ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) sintasa y/o manipular el gen que controla la expresión de un ácido cannabidiólico (CBDA) sintasa. En un aspecto, la sobreexpresión del gen que produce THCA da como resultado niveles aumentados de THCA sintasa en la planta de *Cannabis sativa*. The Gene Controlling Marijuana Psychoactivity: Molecular Cloning and Heterologous Expression of Delta1-Tetrahydrocannabinolic Acid Synthase from *Cannabis sativa* L. J. Biol. Chem. 2004 279: 39767. Como se muestra en la Figura 1, THCA sintasa cataliza la síntesis de ácido cannabigerólico (CBGA) en ácido tetrahidrocannabinólico (THCA). El aumento de expresión de THCA sintasa cataliza de ese modo niveles aumentados de CBGA en THCA. THCA se convierte o sintetiza posteriormente en otros cannabinoides relacionados con THC. En otro aspecto, la sobreexpresión del gen que produce CBDA sintasa da como resultado niveles aumentados de CBDA sintasa en la planta de *Cannabis sativa*. Taura Futoshi, Sirikantaramas Supaart, Shoyama Yoshinari, Yoshikai, Kazuyoshi, Shoyama Yukihiro, y Morimoto Satoshi (2007), Cannabidiolic-acid synthase, the chemotype-determining enzyme in the fiber-type *Cannabis sativa*, FEBS Letters, 581. Como se muestra en la Figura 1, CBDA sintasa cataliza la síntesis de ácido cannabigerólico (CBGA) en ácido cannabidiólico (CBDA). CBDA se convierte o sintetiza posteriormente en otros cannabinoides relacionados con CBD. El aumento de expresión de CBDA sintasa cataliza de ese modo niveles aumentados de CBGA en CBDA. De acuerdo con la técnica de ingeniería genética desvelada en el presente documento, pueden generarse niveles aumentados de (3aR)-2,4,4-trimetil-7-pentil-3,3a,4,9b-tetrahidrociclopenta[c]cromen-9-ol y 2-((1R,5R)-3-metil-5-(prop-1-en-2-il)ciclopent-2-en-1-il)-5-pentilbenceno-1,3-diol a partir de plantas de *Cannabis sativa* transgénicas.

25 De acuerdo con un aspecto, las plantas de *Cannabis sativa* modificadas genéticamente desveladas en el presente documento pueden producir niveles de contenido de cannabinoides en base peso-peso seco de, por ejemplo, al menos, mayor que, menor que, igual a, o cualquier número entre aproximadamente 0,10 %, 0,15 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,30 %, 0,35 %, 0,40 %, 0,45 %, 0,50 %, 0,55 %, 0,60 %, 0,65 %, 0,70 %, 0,75 %, 0,80 %, 0,85 %, 0,90 %, 0,95 %, 1,00 %, 2,00 %, 3,00 %, 4,00 %, 5,00 %, 6,00 %, 6,00 %, 7,00 %, 7,00 %, 8,00 %, 9,00 %, 10,00 %, 11,00 %, 12,00 %, 13,00 %, 14,00 %, 15,00 %, 16,00 %, 17,00 %, 18,00 %, 19,00 %, 20,00 %, 21,00 %, 22,00 %, 23,00 %, 24,00 %, 25,00 %, 26,00 %, 27,00 %, 28,00 %, 29,00 %, 30,00 %, 31,00 %, 32,00 %, 33,00 %, 34,00 %, 35,00 %, 36,00 %, 37,00 %, 38,00 %, 39,00 %, 40,00 %, 41,00 %, 42,00 %, 43,00 %, 44,00 %, 45,00 %, 46,00 %, 47,00 %, 48,00 %, 49,00 %, 50,00 %.

35 Como se usa en el presente documento, los términos "enzima", "proteína", "polipéptido" y "péptido" se usan de forma intercambiable en el presente documento para designar una serie de restos de aminoácido, conectados entre sí mediante enlaces peptídicos entre los grupos alfa-amino y carboxi de restos adyacentes. Los términos "enzima", "proteína", "péptido" y "polipéptido" se refieren a un polímero de aminoácidos, incluyendo aminoácidos modificados (por ejemplo, fosforilados, glicosilados, etc.) y análogos de aminoácidos, independientemente de su tamaño o función. "Proteína" y "polipéptido" se usan a menudo en referencia a polipéptidos relativamente grandes, mientras que el término "péptido" se usa a menudo en referencia a polipéptidos pequeños, pero el uso de estos términos se superpone en la técnica. Los términos "enzima", "proteína" y "péptido" se usan de forma intercambiable en el presente documento cuando se refieren a un producto génico o fragmentos del mismo. De ese modo, enzimas, polipéptidos, péptidos o proteínas ejemplares incluyen productos génicos, enzimas de origen natural, proteínas, homólogos, ortólogos, parálogos, fragmentos y otros equivalentes, variantes, fragmentos y análogos de lo anterior.

De acuerdo con un aspecto, los genes que codifican un polipéptido relacionado con la biosíntesis de cannabinoides pueden utilizarse para sobreexpresar o inhibir la expresión del polipéptido en una planta de *Cannabis sativa* en la que puede encontrarse normalmente el polipéptido. En otros aspectos, el gen puede usarse para designar un polinucleótido que inhibe o induce la expresión del gen, y el polinucleótido puede introducirse en una célula de la planta de *Cannabis sativa*.

Una "secuencia de aminoácidos" puede determinarse directamente para una enzima, proteína o péptido, o inferirse de la secuencia de ácido nucleico correspondiente. Un "ácido nucleico" o una "secuencia de ácido nucleico" puede ser cualquier molécula, preferentemente una molécula polimérica, que incorpora unidades de ácido ribonucleico, ácido desoxirribonucleico o un análogo de los mismos. El ácido nucleico puede ser monocatenario o bicatenario. Un ácido nucleico monocatenario puede ser una cadena de ácido nucleico o un ADN bicatenario desnaturalizado. Alternativamente, puede ser un ácido nucleico monocatenario que no provenga de ningún ADN bicatenario. En un aspecto, el ácido nucleico puede ser ADN. En otro aspecto, el ácido nucleico puede ser ARN. Las moléculas de ácido nucleico adecuadas son ADN, incluyendo ADN genómico o ADNc. Otras moléculas de ácido nucleico adecuadas son ARN, incluyendo ARNm. "Heterólogo" aplicado a ácidos nucleicos significa de diferente origen que el de la célula de planta de cannabis natural.

Un "vector" se refiere a un trozo de ADN, ya sea mono o bicatenario. El vector puede ser, por ejemplo, de plásmido o de origen viral, que codifica habitualmente un marcador seleccionable o cribable de transgenes. El vector se usa para transportar el ADN extraño o heterólogo a una célula hospedadora adecuada. Una vez en la célula hospedadora, el

vector puede replicarse independientemente o coincidentemente con el ADN cromosómico del hospedador. Alternativamente, el vector puede dirigir la inserción del ADN extraño o heterólogo en un cromosoma del hospedador.

El término "transgénico" se refiere a plantas o células de planta de cánnabis que se han "transformado". "Transformado" describe la introducción de ADN en la planta o célula de planta de cánnabis. En la mayoría de los casos, el ADN se introduce en la planta o célula de planta de cánnabis en forma de un vector que contiene el segmento de ADN. Una planta de *Cannabis sativa* transformada puede identificarse mediante marcadores seleccionables y genes indicadores de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. "Expresado" describe una proteína que se produce en una célula vegetal cuando su ADN se transcribe a ARNm que se traduce a la proteína. "Inhibición" describe una disminución medible en el nivel celular de ARNm transcrito del gen (es decir, que codifica el polinucleótido) y/o en el nivel celular de un péptido, polipéptido o producto proteico del polinucleótido codificante. "Sobreexpresión" describe un mayor nivel de expresión de un gen en una planta o célula de cánnabis en comparación con la expresión en una planta o célula de cánnabis de tipo natural. "Suprimido" se refiere a una disminución de expresión o actividad de una proteína.

La expresión "% de identidad de secuencia" describe el grado en el que las secuencias de ADN o segmentos proteicos son invariantes a lo largo de una ventana de alineación de secuencias tales como secuencias nucleotídicas o secuencias de aminoácidos y se determina por comparación de dos secuencias alineadas óptimamente sobre una ventana de comparación. Una fracción de identidad para una secuencia alineada con una secuencia de referencia es el número de componentes idénticos compartidos por las secuencias, dividido por la longitud de la alineación sin incluir los espacios introducidos por el algoritmo de alineación. "% de identidad" es la fracción de identidad multiplicada por 100. "Sustancialmente idéntico" describe secuencias nucleotídicas que tienen más de un 85 % de identidad con respecto a una secuencia de referencia.

"Promotor" describe un ADN regulador que inicia la transcripción. Usando métodos conocidos por el experto habitual en la materia, se ensamblan constructos de ADN recombinante y habitualmente incluyen un promotor unido operativamente al ADN.

Pueden encontrarse definiciones de términos comunes en biología celular y biología molecular en The Encyclopedia of Molecular Biology, publicado por Blackwell Science Ltd., (1994) (ISBN 0-632-02182-9); Benjamin Lewin, (2009) Genes X, publicado por Jones & Bartlett Publishing, (ISBN-10: 0763766321); Kendrew *et al.* (eds.) (1995), Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference, publicado por VCH Publishers, Inc., (ISBN 1-56081-569-8) y Current Protocols in Protein Sciences (2009), Wiley Intersciences, Coligan *et al.*, eds.

A menos que se indique de otro modo, la presente divulgación se realiza usando procedimientos estándares descritos, por ejemplo, en Sambrook *et al.*, (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3ª ed.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA; Davis *et al.*, (1995) Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier Science Publishing, Inc., New York, USA; o Methods in Enzymology: Guide to Molecular Cloning Techniques Vol. 152, S. L. Berger y A. R. Kimmel Eds., Academic Press Inc., San Diego, USA (1987); y Current Protocols in Protein Science (CPPS) (John E. Coligan, *et al.*, ed., John Wiley and Sons, Inc.).

En algunas realizaciones, los genes de planta de *Cannabis sativa* que codifican un polipéptido, relacionados con la biosíntesis de THCA o CBDA, pueden utilizarse para sobreexpresar o inhibir la expresión del péptido en la planta de *Cannabis sativa* en la que se encuentra normalmente el polipéptido. Por ejemplo, el gen o un vector relacionado puede introducirse en una célula de la planta en un *locus* genético donde el gen no se encuentra habitualmente, o una copia nativa del gen o vector relacionado puede situarse bajo elementos de control reguladores que conducen a un aumento de expresión del gen nativo o vector. En otros ejemplos, el gen puede usarse para designar un polinucleótido que inhibe la expresión del gen, y el polinucleótido puede introducirse en una célula de la planta de cánnabis. Por consiguiente, las plantas de *Cannabis sativa* modificadas genéticamente pueden someterse a ingeniería genética para aumentar o disminuir los niveles de ciertos cannabinoides sintetizados, tales como (3aR)-2,4,4-trimetil-7-pentil-3,3a,4,9b-tetrahidrociclopenta[c]cromen-9-ol y 2-((1R,5R)-3-metil-5-(prop-1-en-2-il)ciclopent-2-en-1-il)-5-pentilbenceno-1,3-diol, por sobreexpresión o inhibición de uno o varios genes clave relacionados con la biosíntesis de cannabinoides.

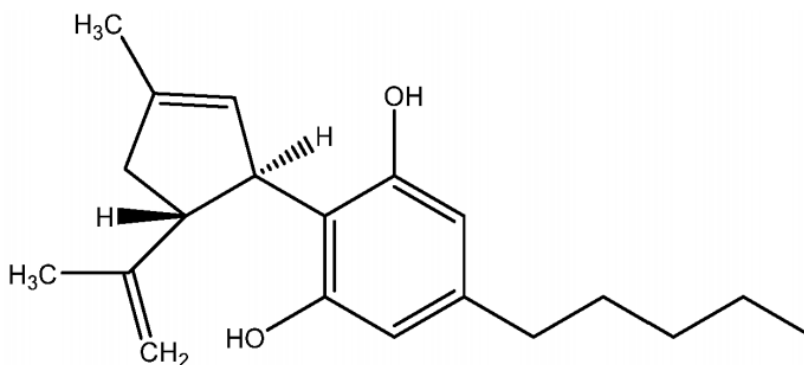
En un ejemplo, puede cultivarse una planta de *Cannabis sativa* transgénica con niveles aumentados de (3aR)-2,4,4-trimetil-7-pentil-3,3a,4,9b-tetrahidrociclopenta[c]cromen-9-ol y/o 2-((1R,5R)-3-metil-5-(prop-1-en-2-il)ciclopent-2-en-1-il)-5-pentilbenceno-1,3-diol, por exposición de la planta o célula de *Cannabis sativa* a un vector o constructo de ADN exógeno que incluye un promotor que es operativo en la planta o célula de *Cannabis sativa* y una secuencia de ADN capaz de codificar una enzima o proteína crítica para la ruta de biosíntesis de cannabinoides, induciendo de ese modo niveles aumentados de producción y biosíntesis de (3aR)-2,4,4-trimetil-7-pentil-3,3a,4,9b-tetrahidrociclopenta[c]cromen-9-ol y/o 2-((1R,5R)-3-metil-5-(prop-1-en-2-il)ciclopent-2-en-1-il)-5-pentilbenceno-1,3-diol. En un ejemplo, la enzima diana es THCA sintasa y/o CBDA sintasa. Por consiguiente, la planta de *Cannabis sativa* se transforma mediante el constructo de ADN o vector. La planta o células transformadas se seleccionan y la planta de *Cannabis sativa* transgénica resultante se regenera usando técnicas convencionales.

La expresión de ácidos nucleicos aislados que codifican una enzima o proteína implicada en la ruta de biosíntesis de

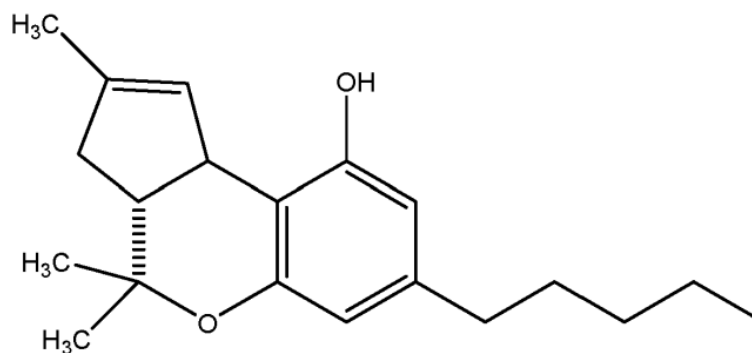
cannabinoides puede conseguirse uniendo operativamente el ADN o ADNc a un promotor, y a continuación incorporándolo a un vector de expresión. Los vectores pueden ser adecuados para replicación e integración en células procariotas o eucariotas. Los vectores de expresión habituales contienen terminadores de transcripción y traducción, secuencias de iniciación y promotores que regulan la expresión del ADN que codifica una enzima o proteína implicada en la ruta de biosíntesis de cannabinoides. A continuación, el vector se introduce en la célula hospedadora apropiada.

De acuerdo con un aspecto de la presente divulgación, una planta de *Cannabis sativa* modificada genéticamente incluye un vector de transformación de planta de *Cannabis sativa* que comprende un ácido nucleico que codifica un polipéptido que tiene al menos un 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 92 %, 95 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con un gen de planta de *Cannabis sativa* relacionado con enzimas (por ejemplo, THCA sintasa, CBDA sintasa, etc.), proteínas u otros componentes críticos en la ruta de biosíntesis de cannabinoides, o directamente relacionado con la biosíntesis y/o la ruta metabólica que genera los compuestos cannabinoides (3a*R*)-2,4,4-trimetil-7-pentil-3,3a,4,9b-tetrahidrociclopenta[*c*]cromen-9-ol y/o 2-((1*R*,5*R*)-3-metil-5-(prop-1-en-2-il)ciclopent-2-en-1-il)-5-pentilbenceno-1,3-diol. De acuerdo con otro aspecto, el ácido nucleico está unido operativamente a un promotor. De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un constructo de ácido nucleico para una planta de *Cannabis sativa* modificada genéticamente. El constructo de ácido nucleico comprende una secuencia polinucleotídica que codifica un polipéptido que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con un gen de planta de *Cannabis sativa* relacionado con la ruta de biosíntesis de cannabinoides y derivados de cannabinoides, y una o más secuencias de control para dirigir la expresión de la secuencia polinucleotídica en la planta de *Cannabis sativa* modificada genéticamente.

El compuesto 2-((1*R*,5*R*)-3-metil-5-(prop-1-en-2-il)ciclopent-2-en-1-il)-5-pentilbenceno-1,3-diol tiene la estructura:



El compuesto (3a*R*)-2,4,4-trimetil-7-pentil-3,3a,4,9b-tetrahidrociclopenta[*c*]cromen-9-ol tiene la estructura:



De acuerdo con un aspecto, los compuestos cannabinoides descritos en el presente documento pueden estar formados como sales, que pueden ser útiles para mejorar la pureza química, estabilidad, solubilidad y/o biodisponibilidad. Algunos ejemplos no limitantes de posibles sales se describen en P. H. Stahl *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002, incluyendo sales de ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-oxoglutarico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido 4-aminosalicílico, ácido acético, ácido adipico, ácido ascórbico (L), ácido aspártico (L), ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanfórico (+), ácido alcanfor-10-sulfónico (+), ácido cáprico (ácido decanoico), ácido caproico (ácido hexanoico), ácido caprílico (ácido octanoico), ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico (D), ácido glucónico (D), ácido glucurónico (D), ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido láctico (DL), ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico (- L), ácido malónico, ácido mandélico (DL), ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido

nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido piroglutámico (- L), ácido salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico (+ L), ácido tiocianico, ácido toluenosulfónico (p), y ácido undecilénico.

5 Los compuestos descritos en el presente documento pueden recogerse de la planta de *Cannabis sativa* modificada genéticamente descrita anteriormente. Los compuestos descritos en el presente documento también pueden prepararse sintéticamente usando técnicas conocidas con modificaciones apropiadas en los reactivos para formar las estructuras mostradas en el presente documento o mediante otras rutas adecuadas que serán evidentes para los expertos en la materia. A modo de ejemplo no limitante, los compuestos descritos en el presente documento pueden  
10 sintetizarse de acuerdo con una o más de las siguientes rutas descritas en Razdan, *Total Synthesis of Cannabinoids*, SISA Incorporated, Cambridge, Massachusetts, tales como la síntesis de THC descrita en la pág. 201 o la síntesis de CBD descrita en la pág. 224, con modificaciones apropiadas en los reactivos, que serán evidentes para los expertos en la materia, para producir las estructuras desveladas en el presente documento.

15 Los compuestos destinados para administración a seres humanos u otros mamíferos deberían tener generalmente una pureza muy alta. En el caso de compuestos preparados sintéticamente, la pureza se refiere a la proporción de la masa de un compuesto con respecto a la masa total de muestra después de cualquier etapa de purificación. Habitualmente, el nivel de pureza es al menos aproximadamente un 95 %, más habitualmente al menos aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 %, o mayor. Por ejemplo, el nivel de  
20 pureza puede ser aproximadamente un 98,5 %, 99,0 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,9 %, o mayor.

Los compuestos descritos en el presente documento que existen en más de una forma isómera óptica (enantiómeros) pueden proporcionarse como una mezcla racémica o aislando uno de los enantiómeros, en cuyo caso la pureza  
25 descrita anteriormente puede denominarse pureza enantiomérica.

Como se ha descrito anteriormente, los cannabinoides y derivados de cannabinoides relacionados ejercen habitualmente actividades terapéuticas y antiinflamatorias a través de receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>. Aunque sin el deseo de quedar unidos a teoría alguna, los compuestos desvelados en el presente documento también pueden exhibir  
30 propiedades como inhibidores de actividad de monoamina oxidasa (MAO), incluyendo cualquiera o ambas de actividad de MAO-A y MAO-B. Estas propiedades pueden permitir compuestos que sean eficaces para tratar afecciones asociadas a la actividad de MAO, tales como depresión, dolor, adicción a sustancias, abandono de tabaquismo y similares. Los compuestos desvelados en el presente documento también (o alternativamente) pueden exhibir propiedades antiinflamatorias debidas a la interacción del compuesto con rutas de inflamación, incluyendo a modo de  
35 ejemplo interleuquinas tales como IL-1 e IL-6, TNF, ciclooxigenasa (COX), y similares. La actividad de un compuesto para inhibir la actividad de MAO-A y/o MAO-B, y/o su capacidad para inhibir COX y/u otras rutas asociadas a inflamación puede evaluarse usando ensayos bien conocidos por los expertos habituales en la materia.

El peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) es una especie oxigenada reactiva (ROS) estable, sin carga y difusible libremente y  
40 segundo mensajero. La generación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en el cerebro es especialmente alta debido al alto consumo de oxígeno en el tejido. Las ROS se producen principalmente en las mitocondrias, y la capacidad de bloquear las enzimas mitocondriales tales como MAO puede prevenir la producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en etapa temprana. En algunos ejemplos, los compuestos desvelados en el presente documento pueden dirigirse específicamente a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, tal como inhibiendo la síntesis de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, modulando de ese modo los niveles de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para tratar una diversidad de trastornos asociados a  
45 niveles elevados de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

En algunos aspectos, un compuesto cannabinoide modificado descrito en el presente documento se administra a un individuo que lo necesita para el tratamiento de una adicción a sustancias, tales como alcohol, tabaco, opioides, fármacos de prescripción, cocaína, benzodiazepinas, anfetaminas, alucinógenos, sustancias inhalables, fenciclidina u  
50 otras adicciones a drogas. Tales tratamientos también incluyen el tratamiento de abstinencia en dependencia a benzodiazepinas, opiáceos o alcohol, así como síntomas experimentados por pacientes con trastornos de consumo de sustancias, tales como ansiedad, síntomas del estado de ánimo, dolor e insomnio.

Además de la ansiedad que está asociada a trastornos de consumo de sustancias, los compuestos cannabinoides modificados pueden ser eficaces para tratar otros tipos de trastornos de ansiedad, tales como trastorno de estrés  
55 postraumático, trastorno de ansiedad general, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social y trastorno obsesivo-compulsivo.

En otros aspectos, un compuesto cannabinoide modificado descrito en el presente documento puede administrarse a  
60 un individuo que lo necesita para el tratamiento de esclerosis múltiple, fibromialgia, epilepsia o trastornos neuropsiquiátricos que están asociados a epilepsia, tales como neurodegeneración, lesión neuronal y enfermedades psiquiátricas. Los compuestos cannabinoides modificados pueden ser eficaces para potenciar la actividad anticonvulsiva de otros agentes activos tales como fenitoína y diazepam.

65 En otros aspectos más, un compuesto cannabinoide modificado descrito en el presente documento puede usarse como antipsicótico para tratar pacientes con esquizofrenia. El compuesto cannabinoide modificado también puede ser

eficaz para reducir presión intraocular, tal como en el tratamiento de glaucoma.

En otros aspectos más, un compuesto cannabinoide modificado descrito en el presente documento puede administrarse a un individuo que lo necesita para el tratamiento de cáncer. El compuesto cannabinoide modificado puede ser eficaz para evitar que las células cancerosas se extiendan por el cuerpo e invadan completamente un área; para suprimir el crecimiento de células cancerosas y/o estimular la muerte de las células cancerosas.

Los compuestos cannabinoides modificados descritos en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento de diabetes de tipo 1, que está causada por inflamación cuando el sistema inmunitario ataca las células del páncreas; así como acné, que está causado, en parte, por inflamación de glándulas sebáceas sobrecargadas del cuerpo. Las propiedades antiinflamatorias de los compuestos pueden disminuir la producción de sebo que conduce a acné, incluyendo acné vulgar, la forma más habitual de acné.

Los compuestos cannabinoides modificados descritos en el presente documento pueden usarse para tratar enfermedad de Alzheimer, y particularmente para prevenir el desarrollo de déficit de reconocimiento social en sujetos cuando se administra en etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer. Otros ejemplos de trastornos que pueden tratarse con el compuesto cannabinoide modificado descrito en el presente documento incluyen náuseas, vómitos, anorexia y caquexia. Los compuestos pueden producir un efecto potenciador del apetito, por ejemplo en pacientes con SIDA o individuos con enfermedad de Alzheimer que rechazan alimento.

Los compuestos cannabinoides modificados descritos en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento de espasticidad causada por esclerosis múltiple (EM) o lesión de la médula espinal, trastornos del movimiento, tales como síndrome de Tourette, distonía o discinesia tardía. Los pacientes con EM pueden experimentar beneficios en ataxia y reducción de temblores.

Las propiedades analgésicas de los compuestos cannabinoides modificados pueden ser beneficiosas, por ejemplo, en el tratamiento de dolor neuropático debido a esclerosis múltiple, lesión del plexo braquial e infección por VIH, dolor en artritis reumatoide, dolor por cáncer, cefalea, dolor menstrual, inflamación intestinal crónica y neuralgias.

Los compuestos cannabinoides modificados descritos en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento de asma. Los experimentos que examinan el efecto antiasmático de THC o cánnabis datan principalmente de la década de 1970, y son todos estudios agudos. Los efectos de un cigarrillo de cánnabis (2 % de THC) o THC oral (15 mg), respectivamente, corresponden aproximadamente a los obtenidos con dosis terapéuticas de fármacos broncodilatadores comunes (salbutamol, isoprenalina). Dado que la inhalación de productos de cánnabis puede irritar las membranas mucosas, sería preferente la administración oral u otro sistema de administración alternativo. Muy pocos pacientes desarrollaron broncoconstricción después de inhalación de THC.

Se ha observado una mejora del estado de ánimo en depresión reactiva en varios estudios clínicos con THC. Existen informes de casos adicionales que reivindican el beneficio de los cannabinoides en otros síntomas y enfermedades psiquiátricos, tales como trastornos del sueño, trastornos de ansiedad, trastornos bipolares y distimia. Diversos autores han expresado diferentes puntos de vista en lo relativo a síntomas psiquiátricos y cánnabis. Aunque algunos enfatizan los problemas causados por el cánnabis, otros destacan las posibilidades terapéuticas. Muy posiblemente los productos de cánnabis pueden ser beneficiosos o perjudiciales dependiendo del caso particular. El médico al cargo y el paciente deberían estar abiertos a un examen crítico de la cuestión y a la franqueza de ambas posibilidades.

En una diversidad de síndromes de dolor secundarios a procesos inflamatorios (por ejemplo, colitis ulcerosa, artritis), los productos de cánnabis pueden actuar no solo como analgésicos sino también pueden demostrar potencial antiinflamatorio. Por ejemplo, algunos pacientes que emplean cánnabis informan de una disminución de la necesidad de fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos. Además, existen algunos informes de efectos positivos de automedicación con cánnabis en afecciones alérgicas. Aún no está claro si los productos de cánnabis pueden tener efectos relevantes en los procesos causales de enfermedades autoinmunitarias.

Existen una diversidad de informes positivos de pacientes en afecciones médicas que no pueden asignarse fácilmente en las categorías anteriores, tales como prurito, hipo, SDA (síndrome por déficit de atención), presión sanguínea elevada, acúfenos, síndrome de fatiga crónica, síndrome de las piernas inquietas y otros. Diferentes autores han descrito varios cientos de indicaciones posibles para el cánnabis y THC. Por ejemplo, 2,5 a 5 mg de THC fueron eficaces en tres pacientes con prurito debido a enfermedades hepáticas. Otro ejemplo es el tratamiento con éxito de hipo crónico que se desarrolló después de una cirugía. Ninguna medicación fue eficaz, pero fumar un cigarrillo de cánnabis eliminó completamente los síntomas.

Los productos de cánnabis a menudo muestran efectos muy buenos en enfermedades con síntomas múltiples que están incluidos en el espectro de efectos del THC, por ejemplo, en afecciones de dolor que tienen origen inflamatorio (por ejemplo, artritis), o están acompañadas por aumento del tono muscular (por ejemplo, calambres menstruales, lesión de la médula espinal), o en enfermedades con náuseas y anorexia acompañadas por dolor, ansiedad y depresión, respectivamente (por ejemplo, SIDA, cáncer, hepatitis C).



Las dosis adecuadas pueden variar en un amplio intervalo dependiendo de una diversidad de factores que incluyen el tipo y/o gravedad de la enfermedad o trastorno, tratamientos previos, estado general de salud, edad y/o peso del individuo, la frecuencia de los tratamientos, la tasa de liberación de la composición, y otras enfermedades presentes. Esta dosis puede variar de acuerdo con factores tales como la patología, edad y peso del sujeto. Por ejemplo, pueden administrarse dosis superiores para tratamientos que implican afecciones que están en estado avanzado y/o amenazan la vida. Los regímenes de dosificación también pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables o de calidad alimentaria. Como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable o de calidad alimentaria" significa una carga, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar de cualquier tipo sólido, semisólido o líquido inerte no tóxico. Por ejemplo, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como lubricantes compatibles tales como laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquier técnica adecuada y no están limitadas por ningún método particular de producción. Por ejemplo, los cannabinoides purificados pueden combinarse con excipientes y un aglutinante, y a continuación granularse. La granulación puede mezclarse en seco con cualquier ingrediente restante, y comprimirse en una forma sólida tal como un comprimido.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante cualquier ruta adecuada. Por ejemplo, las composiciones pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante pulverización de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, mediante un depósito implantado, o ingeridas como suplemento dietético o alimento. En algunas realizaciones, se proporciona una composición en un inhalador, que puede accionarse para administrar un medio vaporizado que se inhala en los pulmones. El término parenteral, como se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular e intracraneal. Más frecuentemente, las composiciones farmacéuticas se administran fácilmente por vía oral e ingeridas.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener cualquier vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables o de calidad alimentaria para mejorar la estabilidad de la composición formulada o su forma de suministro.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables o de calidad alimentaria. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulgentes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida, aceites (en particular, los aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulgentes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo está mezclado con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable o de calidad alimentaria tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de disolución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de los mismos, y j) edulcorantes, aromatizantes, agentes perfumantes y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, pastillas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con

revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el ingrediente o ingredientes activos solo, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal u, opcionalmente, de forma retardada o prolongada. Algunos ejemplos de composiciones de embebido que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se describen formulaciones de comprimido para liberación prolongada en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.942.244.

Las composiciones pueden contener un compuesto o compuestos cannabinoides modificados, solos o con otro compuesto o compuestos terapéuticos. Un compuesto terapéutico es un compuesto que proporciona actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención de una enfermedad, o afecta a la estructura o a cualquier función del cuerpo humano o animal. Un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento puede usarse en forma de una sal, solvato o solvato de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un clorhidrato. Además, el compuesto terapéutico desvelado en el presente documento puede proporcionarse en forma de racematos, o en forma de enantiómeros individuales, incluyendo los enantiómeros R o S. De ese modo, el compuesto terapéutico desvelado en el presente documento puede comprender solo un enantiómero R, solo un enantiómero S, o una combinación tanto de un enantiómero R como de un enantiómero S de un compuesto terapéutico. En algunos aspectos, el compuesto terapéutico puede tener actividad antiinflamatoria, tal como un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE son un gran grupo de compuestos terapéuticos con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Los AINE reducen la inflamación bloqueando la ciclooxigenasa. Algunos AINE incluyen, sin limitación, aceclofenaco, acemetacina, actarit, alcofenaco, alminoprofeno, amfenaco, aloxipirina, aminofenazona, antrafenina, aspirina, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bencidamina, butibufeno, celecoxib, clortenoxacina, salicilato de colina, clometacina, dexketoprofeno, diclofenaco, diflunisal, emorfazona, eprizolol, etodolaco, etoricoxib, feclobuzona, felbinaco, fenbufeno, fenclofenaco, flurbiprofeno, glafenina, salicilato de hidroxietilo, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, lactil fenetidina, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, ácido metiazínico, mofebutazona, mofezolaco, nabumetona, naproxeno, nifenazona, ácido niflúmico, oxametacina, fenacetina, pipebuzona, pranoprofeno, propifenazona, procuazona, ácido protizínico, rofecoxib, salicilamida, salsalato, sulindaco, suprofeno, tiaramida, tinoridina, ácido tolfenámico, valdecoxib, y zomepiraco.

Los AINE pueden clasificarse basándose en su estructura química o mecanismo de acción. Algunos ejemplos no limitantes de AINE incluyen un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de *p*-aminofenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un AINE derivado de ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-1 (COX-1), y un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 (COX-2). Un AINE puede ser un profeno. Algunos ejemplos de un AINE derivado de salicilato adecuado incluyen, sin limitación, ácido acetilsalicílico (aspirina), diflunisal, y salsalato. Algunos ejemplos de un AINE derivado de *p*-aminofenol adecuado incluyen, sin limitación, paracetamol y fenacetina. Algunos ejemplos de un AINE derivado de ácido propiónico adecuado incluyen, sin limitación, alminoprofeno, benoxaprofeno, dexketoprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, pranoprofeno, y suprofeno. Algunos ejemplos de un AINE derivado de ácido acético adecuado incluyen, sin limitación, aceclofenaco, acemetacina, actarit, alcofenaco, amfenaco, clometacina, diclofenaco, etodolaco, felbinaco, fenclofenaco, indometacina, ketorolaco, ácido metiazínico, mofezolaco, nabumetona, naproxeno, oxametacina, sulindaco, y zomepiraco. Algunos ejemplos de un AINE derivado de ácido enólico (oxicam) adecuado incluyen, sin limitación, droxicam, isoxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, y tenoxicam. Algunos ejemplos de un AINE derivado de ácido fenámico adecuado incluyen, sin limitación, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, y ácido tolfenámico. Algunos ejemplos de inhibidores selectivos de COX-2 adecuados incluyen, sin limitación, celecoxib, etoricoxib, firocoxib, lumiracoxib, meloxicam, parecoxib, rofecoxib, y valdecoxib.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento está generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. Una cantidad eficaz puede ser, por ejemplo, al menos 0,001 mg/kg/día, al menos 0,01 mg/kg/día, al menos 0,1 mg/kg/día, al menos 1,0 mg/kg/día, al menos 5,0 mg/kg/día, al menos 10 mg/kg/día, al menos 15 mg/kg/día, al menos 20 mg/kg/día, al menos 25 mg/kg/día, al menos 30 mg/kg/día, al menos 35 mg/kg/día, al menos 40 mg/kg/día, al menos 45 mg/kg/día, o al menos 50 mg/kg/día. En algunos ejemplos, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 35 mg/kg/día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 45 mg/kg/día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 75 mg/kg/día, o aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. En otros ejemplos, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 35 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a

aproximadamente 40 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 45 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 75 mg/kg/día, o aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día.

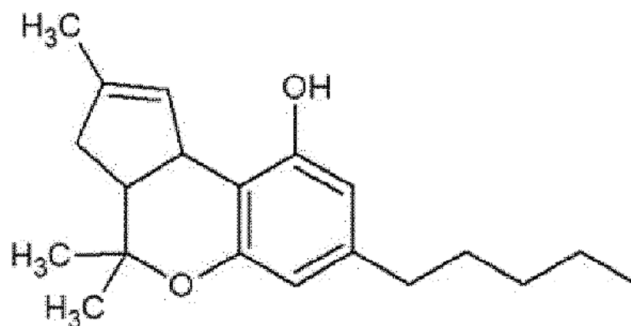
- 5 Además de composiciones farmacéuticas, los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse en forma de un elixir, una bebida, una sustancia masticable, un comprimido, una pastilla, una goma de mascar o similar. De acuerdo con otro aspecto, las composiciones farmacéuticas también pueden formularse como un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como una cápsula, comprimido, jarabe, pastilla, inhalador, cigarrillo electrónico, goma de mascar, pulverización nasal, parche transdérmico, líquido, vehículo transmucosa, hidrogel, nanosoma, liposoma, noisoma, nanopartícula, nanoesfera, microesfera, micropartícula, microemulsión, nanosuspensión o micela. Las composiciones también pueden formularse, por ejemplo, como suplementos dietéticos o productos nutracéuticos.

- 15 La descripción de realizaciones de la divulgación no se pretende que sea exhaustiva o que limite la divulgación a la forma precisa desvelada. Aunque en el presente documento se describen realizaciones específicas, y ejemplos, de la divulgación con fines ilustrativos, son posibles diversas modificaciones equivalentes dentro del alcance de la divulgación, como reconocerán los expertos en la materia pertinente. Por ejemplo, aunque las etapas de método o funciones se presenten en un orden dado, realizaciones alternativas pueden realizar las funciones en un orden diferente, o las funciones pueden realizarse de forma sustancialmente simultánea. Las enseñanzas de la divulgación proporcionadas en el presente documento pueden aplicarse a otros procedimientos o métodos, según sea apropiado.
- 20 Las diversas realizaciones descritas en el presente documento pueden combinarse para proporcionar realizaciones adicionales. Los aspectos de la divulgación pueden modificarse, si fuera necesario, para emplear las composiciones, funciones y conceptos de las referencias y aplicaciones anteriores para proporcionar realizaciones adicionales de la divulgación. Además, debido a consideraciones de equivalencia funcional biológica, pueden realizarse algunos cambios en la estructura proteica sin afectar la acción biológica o química en tipo o cantidad. Estos y otros cambios
- 25 pueden realizarse en la divulgación en vista de la descripción detallada. Se pretende que la totalidad de tales modificaciones esté incluida dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

- Los elementos específicos de cualquier realización precedente pueden combinarse o sustituirse por elementos de otras realizaciones. Además, aunque se han descrito ventajas asociadas a ciertas realizaciones de la divulgación en el contexto de estas realizaciones, otras realizaciones también pueden exhibir tales ventajas, y no todas las realizaciones necesitan exhibir necesariamente tales ventajas para estar dentro del alcance de la divulgación.
- 30

# REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura:



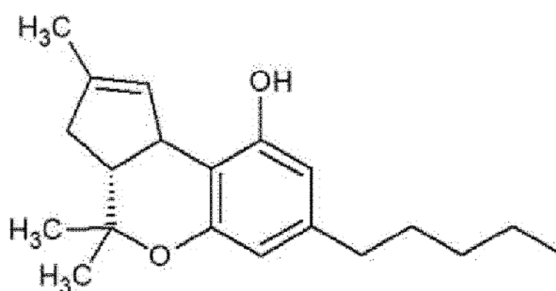
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

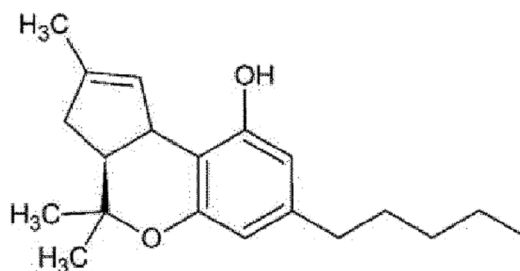
10

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 que contiene un enantiómero aislado que tiene la estructura:



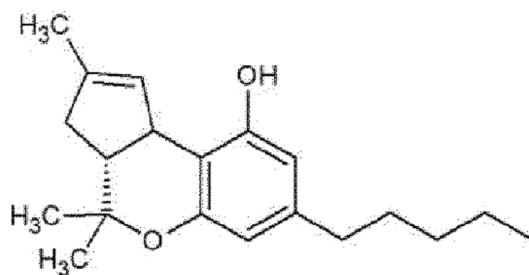
15

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 que contiene un enantiómero aislado que tiene la estructura:

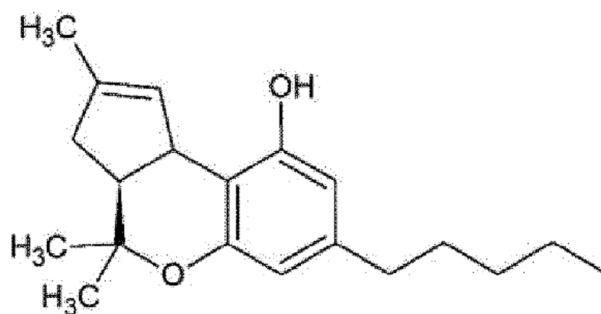


20

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 que contiene una mezcla racémica de enantiómeros que tienen las estructuras:



y



- 5
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 a 5, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula, comprimido, jarabe, pastilla, inhalador, cigarrillo electrónico, goma de mascar, pulverización nasal, parche transdérmico, líquido, vehículo transmucosa, hidrogel, nanosoma, liposoma, noisoma, nanopartícula, nanoesfera, microesfera, micropartícula, microemulsión, nanosuspensión o micela.
- 10
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para uso en un método de tratamiento por terapia.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para uso en el tratamiento de la adicción al alcohol, tabaco, opioides, fármacos recetados, cocaína, benzodiazepinas, anfetaminas, alucinógenos, inhalantes, fenciclidina u otra droga ilícita.
- 15
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para uso en el tratamiento de la ansiedad.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para uso en el tratamiento de la depresión.
- 20
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

**FIG. 1**

