

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 415**

51 Int. Cl.:

A61K 31/352 (2006.01)

C07C 37/84 (2006.01)

C07C 39/23 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2018** **PCT/US2018/064773**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2019** **WO19118360**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2018** **E 18887462 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2024** **EP 3723752**

54 Título: **Nuevas formas sólidas de cannabidiol y usos de estas**

30 Prioridad:

11.12.2017 US 201762597307 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.12.2024

73 Titular/es:

ARTELO BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
888 Prospect Street, Suite 210
La Jolla, California 92037, US

72 Inventor/es:

EMANUELE, R. MARTIN;
SHATTOCK-GORDON, TANISE;
WILLIFORD, TABITHA;
ANDRES, MARK y
ANDRES, PATRICIA

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 992 415 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

Nuevas formas sólidas de cannabidiol y usos de estas

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud de patente reivindica el beneficio de prioridad de núm. de serie de EE. UU. 62/597,307, presentado el 11 de diciembre de 2017.

10 Campo de la invención

La presente descripción se encuentra en el campo del cannabis medicinal. En particular, la descripción se refiere a formas sólidas de cannabidiol, métodos para fabricar tales formas sólidas, composiciones farmacéuticas de tales formas sólidas, y usos de estas para diversos tratamientos médicos.

15 Antecedentes de la descripción

El cannabidiol (CBD) es un compuesto identificado a partir del cannabis que es farmacéuticamente activo. Es un fitocannabinoide y representa hasta el 40 % de un extracto de cannabis. (Borgelt LM, y otros (2013), *Pharmacotherapy*, 33(2): 195-209; Aizpurua-Olaizola, Oier, y otros (2016), *Journal of Natural Products*, 79(2):324-331; Campos AC, y otros (2012), *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 367(1607):3364-78). El CBD también se encuentra y se aísla de otras plantas tales como, por ejemplo, cáñamo. El CBD también puede producirse y aislarse por otros métodos de producción que incluyen la fabricación de levadura (ver el documento WO2016/010827). El CBD se usa clínicamente actualmente en combinación con (-)-trans- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) para el tratamiento de los síntomas neuropáticos asociados con la esclerosis múltiple (Morales y otros, (2017) *Front. Pharmacol.* 8: 1-18). El CBD también se investiga como un único agente para su uso como un neuroprotector, tratamiento de eventos de hipoxia-isquemia, adicción y usos como un ansiolítico, antipsicótico, analgésico, antiinflamatorio, antiasmático, antiepiléptico y antineoplásico (Fasinu y otros, (2016) *Pharmacotherapy* 36(7):781-796; Fanelli y otros, (2017) *J. Pain Res.* 10:1217-1224; Morales y otros, (2017) *Front. Pharmacol.* 8:1-18; y Devinsky y otros, (2017) *N Engl J Med* 376(21): 2011-20). El documento US2017/349518 describe formas cristalinas de cannabidiol.

Los cocristales son complejos moleculares cristalinos de dos o más compuestos no volátiles unidos entre sí en una red cristalina por interacciones no iónicas. Los cocristales farmacéuticos son cocristales de un compuesto terapéutico, por ejemplo, un ingrediente farmacéutico activo (API), y uno o más compuestos no volátiles (denominados en la presente descripción como coformador). Un coformador en un cocrystal farmacéutico es típicamente una molécula farmacéuticamente aceptable no tóxica, tal como, por ejemplo, aditivos alimentarios, conservantes, excipientes farmacéuticos u otra API. Un cocrystal de un API es una composición química distinta del API y del(os) coformador(es) y generalmente posee propiedades cristalográficas y espectroscópicas distintas cuando se compara con las del API y del(os) coformador(es) individualmente. Las propiedades cristalográficas y espectroscópicas de las formas cristalinas se miden típicamente por difracción de rayos X de polvo (XRPD) y cristalografía de rayos X de cristal único, entre otras técnicas. Los cocristales a menudo también exhiben un comportamiento térmico distinto. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio mediante técnicas tales como el punto de fusión capilar, el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC). Como formas cristalinas, los cocristales pueden poseer propiedades más favorables de estado sólido, físicas, químicas, farmacéuticas y/o farmacológicas o pueden ser más fáciles de procesar que las formas o formulaciones conocidas del API. Por ejemplo, un cocrystal puede tener diferentes propiedades de disolución y/o solubilidad que el API, y por lo tanto puede ser más efectivo en el suministro terapéutico. Un cocrystal también puede afectar otros parámetros farmacéuticos tales como estabilidad de almacenamiento, compresibilidad y densidad (útil en la formulación y fabricación del producto), permeabilidad, y carácter hidrófilo o lipofílico. Por lo tanto, las nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden un cocrystal de un API dado, pueden tener propiedades atractivas o superiores en comparación con su estado natural o las formulaciones farmacéuticas existentes.

Resumen de la descripción

55 En un aspecto, la descripción se refiere a una forma sólida que comprende cannabidiol y el coformador L-prolina.

En otra modalidad, la forma sólida de cannabidiol L-prolina tiene una relación molar de cannabidiol con respecto a L-prolina de aproximadamente 1:1.

60 En otra modalidad, la forma sólida de cannabidiol L-prolina es cristalina.

En otra modalidad, la forma sólida de cannabidiol L-prolina es un cocrystal.

En otra modalidad, el cocrystal de cannabidiol L-prolina es anhidro.

65 En otra modalidad, el cocrystal de cannabidiol L-prolina es la Forma A de cannabidiol L-prolina.

En otra modalidad, la Forma A de cannabidiol L-prolina y tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) que comprende uno o más picos a 5,3, 5,8, 9,4, 10,7, 11,1, 11,4, 11,7, 12,3, 15,4, 15,8, 16,4, 17,3, 18,7, 19,2, 19,4, 20,0, 20,8, 21,3, 23,1, y 24,5 grados $20 \pm 0,2$.

5 En otra modalidad, la Forma A de cannabidiol L-prolina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente similar a la Figura 2.

En otra modalidad, la Forma A de cannabidiol L-prolina tiene un termograma de DSC con un inicio del pico de aproximadamente 146,4 °C o un máximo del pico de aproximadamente 147,8 °C.

10 En otra modalidad, la Forma A de cannabidiol L-prolina tiene un termograma de DSC que es sustancialmente similar al termograma de DSC de la Figura 3.

15 Otra modalidad de la descripción incluye composiciones farmacéuticas que comprenden las formas sólidas de cannabidiol L-prolina antes mencionadas.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas de las formas sólidas de cannabidiol L-prolina comprenden además un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

20 Otro aspecto de la descripción incluye una forma sólida que comprende cannabidiol y el coformador D-prolina.

En una modalidad de este aspecto, la forma sólida de cannabidiol y el coformador D-prolina tiene una relación molar de cannabidiol con respecto a D-prolina de aproximadamente 1:1.

25 En otra modalidad, la forma sólida de cannabidiol D-prolina es cristalina.

En otra modalidad, la forma sólida de cannabidiol D-Prolina es un cocrystal.

En otra modalidad, la forma de cocrystal de cannabidiol D-prolina es la Forma A de cocrystal de cannabidiol D-prolina.

30 En otra modalidad, el cocrystal es anhidro.

En otra modalidad, la Forma A de cannabidiol D-prolina tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende uno o más picos a 5,2, 5,8, 9,4, 10,6, 11,2, 11,5, 12,4, 12,7, 15,3, 15,7, 16,4, 17,4, 18,7, 19,2, 19,4, 20,2, 20,7, 21,2, 23,3, 24,0, 24,6, 25,6, y 26,2 grados $20 \pm 0,2$.

35 En otra modalidad, la Forma A de cannabidiol D-prolina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 7.

40 En otra modalidad, la Forma A de cannabidiol D-prolina tiene un termograma de DSC con un inicio del pico de aproximadamente 154,3 °C o un máximo del pico de aproximadamente 155,5 °C.

En otra modalidad, la Forma A de cannabidiol D-prolina tiene un termograma de DSC que es sustancialmente similar al termograma de DSC de la Figura 8.

45 Otra modalidad de la descripción incluye composiciones farmacéuticas que comprenden las formas sólidas de cannabidiol D-prolina antes mencionadas.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas de las formas sólidas de cannabidiol D-prolina comprenden además un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

50 Otro aspecto de la descripción son las formas sólidas que comprenden cannabidiol y el coformador tetrametilpirazina.

En una modalidad de este aspecto, la forma sólida de cannabidiol tetrametilpirazina es cristalina.

55 En otra modalidad, la forma sólida de cannabidiol tetrametilpirazina tiene una relación molar de cannabidiol a tetrametilpirazina de aproximadamente 1:1.

En otra modalidad, la forma sólida de cannabidiol tetrametilpirazina es un cocrystal.

60 En otra modalidad, el cocrystal de cannabidiol tetrametilpirazina tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende uno o más picos en aproximadamente 9,1, 14,6, 18,3 y 19,6 grados $20 \pm 0,2$.

En otra modalidad, el cocrystal de cannabidiol tetrametilpirazina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente similar a la Figura 12.

65

En otra modalidad, el cocrystal de cannabidiol tetrametilpirazina tiene un termograma de DSC con un inicio del pico de aproximadamente 89,9 °C o un máximo del pico de aproximadamente 92,8 °C.

5 En otra modalidad, el cocrystal de cannabidiol tetrametilpirazina tiene un termograma de DSC que es sustancialmente similar al termograma de DSC de la Figura 13

Otra modalidad de la descripción incluye composiciones farmacéuticas que comprenden las formas sólidas de cannabidiol tetrametilpirazina antes mencionadas.

10 En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas de las formas sólidas de cannabidiol tetrametilpirazina comprenden además un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto descrito en la presente descripción son las formas sólidas que comprenden cannabidiol y el coformador 4,4'dipiridilo.

15 En algunas modalidades, la forma sólida de cannabidiol 4,4'dipiridilo es cristalina.

En algunas modalidades, la forma sólida de cannabidiol 4,4'dipiridilo es un cocrystal.

20 En algunas modalidades, la forma sólida de cannabidiol 4,4'dipiridilo tiene una relación molar de cannabidiol a 4,4'dipiridilo que es aproximadamente 1:1.

En algunas modalidades, el cocrystal de cannabidiol 4,4'dipiridilo es Material A de cocrystal de cannabidiol 4,4'dipiridilo.

25 En algunas modalidades, el Material A del cocrystal de cannabidiol 4,4'dipiridilo tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende uno o más picos en aproximadamente 4,4, 7,7, 8,9, 9,2, 12,0, 15,0, 15,5, 16,3, 17,9, 18,4, 18,6, 18,9, 19,6, 20,3, 20,6, 21,6, 22,6, y 25,6 grados $2\theta \pm 0,2$.

30 En algunas modalidades, el Material A del cocrystal de cannabidiol 4,4'dipiridilo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 16.

En algunas modalidades, el Material A del cocrystal de cannabidiol 4,4'dipiridilo tiene un termograma de DSC con un inicio del pico de aproximadamente 139,6 °C o un máximo del pico de aproximadamente 140,7 °C.

35 En algunas modalidades, el Material A del cocrystal de cannabidiol 4,4'dipiridilo tiene un termograma de DSC que es sustancialmente similar al termograma de DSC de la Figura 17.

Otro aspecto descrito en la presente descripción es una forma sólida de cannabidiol 4,4'dipiridilo Material B.

40 En algunas modalidades, el Material B de cannabidiol 4,4'dipiridilo tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende picos en aproximadamente 7,7, 9,2, 10,6, 11,1, 11,9, 15,2, 16,2, 18,3, 19,6, 20,4, 20,8, 22,1, 22,3, 24,1 grados $2\theta \pm 0,2$.

45 En algunas modalidades, el Material B de cannabidiol 4,4'dipiridilo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente similar a la Figura 21.

Otra modalidad de la descripción incluye composiciones farmacéuticas que comprenden las formas sólidas de cannabidiol 4,4'dipiridilo antes mencionadas.

50 En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas de las formas sólidas de cannabidiol 4,4'dipiridilo comprenden además un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la descripción incluye métodos para tratar una enfermedad o afección susceptible al tratamiento con cannabidiol que comprende administrar uno o más de las formas sólidas de cannabidiol mencionadas anteriormente a un sujeto que necesita tratamiento.

55 En algunas modalidades, la enfermedad o afección se selecciona entre: trastornos del sistema nervioso central; trastornos cardiovasculares; trastornos neurovasculares, cánceres (solos o con otros agentes cancerígenos), como, sin limitación, tumores sólidos, por ejemplo, ependimoma anaplásico, glioma pontino intrínseco difuso (DIPG), glioblastoma multiforme, vejiga, mama, cabeza y cuello, próstata, neuroendocrino, linfoma no hodgkiniano, pulmón de células no pequeñas, colorrectal pancreático, ovario; reducción de los efectos adversos de otros tratamientos contra el cáncer, metástasis cancerosa; autoinmunidad; esclerosis múltiple; espasmos musculares relacionados con la esclerosis múltiple; enfermedad de Parkinson; psicosis; epilepsia (convulsiones y crisis convulsivas), incluyendo, sin limitación, epilepsia resistente al tratamiento, epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa, síndrome de Dravet, síndrome epiléptico asociado a infección febril (Fíres) en las fases aguda y crónica, síndrome de Sturge-Weber, estado epiléptico, crisis convulsivas parciales migratorias malignas, epilepsia asociada a tumores cerebrales, crisis

convulsivas causados por epilepsia de aparición temprana como el síndrome de Lennox-Gastaut; trastornos psiquiátricos; disfunción cognitiva, incluidos, entre otros, el deterioro cognitivo en la esquizofrenia; ansiedad; depresión; trastornos bipolares; inflamación; dolor; fibromialgia; hepatitis; epidermólisis ampollosa; espasticidad en enfermedades neurodegenerativas; caquexia y anorexia hipertensión ocular en el glaucoma; trastornos del movimiento, como, sin limitación, trastornos distónicos; trastornos neuromusculares; síndrome de Prader Willi; espasmos en el síndrome de Tourette; afectación pseudobulbar; que reduce la drogodependencia, tal como sin limitación, tabaquismo y adicción a opiáceos; diabetes mellitus; enfermedad de injerto contra huésped (GVHD); aterosclerosis; enfermedad inflamatoria intestinal; trastornos autoinmunitarios, como, sin limitación, enfermedad tiroidea, enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; lupus eritematoso sistémico (SLE); lupus eritematoso cutáneo; psoriasis; uveítis autoinmunitaria; hepatitis autoinmunitaria; artritis reumatoide, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad; neumonitis por hipersensibilidad; hipersensibilidad de tipo retardada; enfermedad de Sjogren; síndrome de inmunodeficiencia adquirida, sarcoidosis; enfermedad pulmonar intersticial (ILD); esclerodermia; dermatitis; uso como antioxidante; uso como antipsicótico; iritis; conjuntivitis; queratoconjuntivitis; hipoacusia neurosensorial progresiva bilateral idiopática; anemia aplásica; anemia pura de glóbulos rojos; trombocitopenia idiopática; policondritis; oftalmopatía de Graves; esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y síntomas asociados a la ALS; cirrosis biliar primaria; ileítis; enfermedad inflamatoria intestinal crónica; enfermedad celíaca; síndrome del intestino irritable; enfermedad de Alzheimer; enfermedad asociada a priones; hígado graso; trastornos del sueño, como, sin limitación, insomnio, trastornos del sueño de mantenimiento del sueño en Parkinson, trastornos del sueño asociados al trastorno de estrés postraumático (PTSD); acné; síntomas de abstinencia de cannabis; OCD; PTSD; náuseas, náuseas asociadas al tratamiento del cáncer; vómitos; emesis; cinetosis; e hipoxia-isquemia (ictus agudo).

En algunas modalidades de la descripción, una reivindicación puede "comprender" un aspecto o modalidad. En otros aspectos o modalidades, una reivindicación puede "consistir en" un aspecto o modalidad. En aún otras modalidades, una reivindicación puede "consistir esencialmente en" un aspecto o modalidad.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un patrón de XRPD de cannabidiol.

La Figura 2 muestra un patrón de XRPD de la Forma A de cannabidiol L-prolina.

La Figura 3 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido para Forma A de cannabidiol L-prolina.

La Figura 4 muestra un termograma termogravimétrico para la Forma A de cannabidiol L-prolina.

La Figura 5 muestra un espectro infrarrojo de la Forma A de cannabidiol L-prolina.

La Figura 6 muestra un espectro de resonancia magnética nuclear de protones de la Forma A de cannabidiol L-prolina.

La Figura 7 muestra un patrón de XRPD del cocrystal de la Forma A de cannabidiol D-prolina cannabidiol L-prolina.

La Figura 8 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido para el cocrystal de la Forma A de cannabidiol D-prolina.

La Figura 9 muestra un termograma termogravimétrico para el cocrystal de la Forma A de cannabidiol D-prolina.

La Figura 10 muestra un espectro infrarrojo del cocrystal de la Forma A de cannabidiol D-prolina.

La Figura 11 muestra un espectro de resonancia magnética nuclear de protones del cocrystal de la Forma A de cannabidiol D-prolina.

La Figura 12 muestra un patrón de XRPD para el cocrystal de cannabidiol tetrametilpirazina.

La Figura 13 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido para el cocrystal de cannabidiol tetrametilpirazina.

La Figura 14 muestra un espectro infrarrojo del cocrystal de cannabidiol tetrametilpirazina.

La Figura 15 muestra un espectro de resonancia magnética nuclear de protón del cocrystal de cannabidiol tetrametilpirazina.

La Figura 16 muestra un patrón de XRPD para el Material A del cocrystal de cannabidiol 4,4'-dipiridilo.

La Figura 17 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido para el cocrystal de cannabidiol 4,4'-dipiridilo.

La Figura 18 muestra un termograma termogravimétrico para el cocrystal de cannabidiol 4,4'-dipiridilo.

La Figura 19 muestra un espectro infrarrojo del cocrystal de cannabidiol 4,4'-dipiridilo.

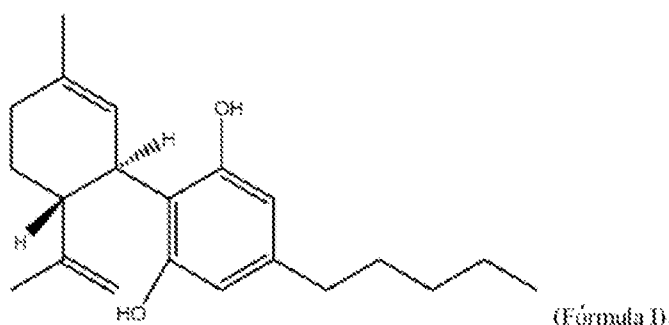
La Figura 20 muestra un espectro de resonancia magnética nuclear de protón del cocrystal de cannabidiol 4,4'-dipiridilo.

La Figura 21 muestra un patrón de XRPD para el Material B del cocrystal de cannabidiol 4,4'-dipiridilo.

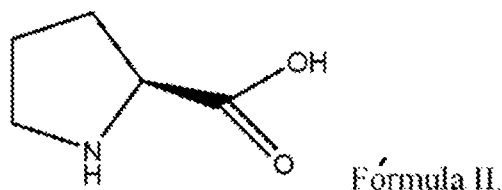
Descripción detallada de las modalidades

El cannabidiol (CBD) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I:

En la presente descripción se describen las formas de cocrystal de cannabidiol en donde los coformadores comprenden anillos de 5-6 miembros compuestos por átomos de carbono y nitrógeno, en donde los anillos pueden ser saturados o insaturados, y en donde los anillos contienen uno o dos átomos de nitrógeno por anillo. Los anillos pueden estar sustituidos o no sustituidos.



En la presente descripción se describe un cocrystal de cannabidiol: L-prolina en una relación molar de aproximadamente 1: 1 cannabidiol: L-prolina (Forma A). La estructura de la L-prolina se muestra en la Fórmula II.



En otra modalidad, el cocrystal de cannabidiol: L-prolina se produce como una mezcla con CBD cuando se usa una relación 2:1.

En otra modalidad, el cocrystal de la Forma A de cannabidiol: L-prolina es anhidro.

El patrón de XRPD correspondiente al material de partida de cannabidiol usado en la presente descripción se muestra en la Figura 1.

El patrón de XRPD correspondiente a cannabidiol L-prolina (Forma A) se muestra en la Figura 2. Como puede determinarse, el patrón de XRPD de la Figura 2 difiere de los patrones de XRPD del material de partida de cannabidiol que se muestra en la Figura 1.

Un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el patrón de la Figura 2 puede usarse para caracterizar la Forma A del cannabidiol L-prolina.

Un subconjunto más pequeño de los picos identificados en la Figura 2 puede usarse para caracterizar la Forma A de cannabidiol: L-prolina. Por ejemplo, uno o más de los picos identificados a aproximadamente 2θ ° pueden usarse para caracterizar la Forma A de cannabidiol: L-prolina. Por ejemplo, uno o más de los picos en aproximadamente 5,3, 5,8, 9,4, 10,7, 11,1, 11,4, 11,7, 12,3, 15,4, 15,8, 16,4, 17,3, 18,7, 19,2, 19,4, 20,0, 20,8, 21,3, 23,1, o 24,5 grados 2θ ±0,2.

Como se usa en la presente descripción, el término "aproximadamente" cuando se usa en referencia a las posiciones de los picos del patrón de difracción de rayos X de polvo se refiere a la variabilidad inherente de los picos en dependencia de, por ejemplo, la calibración del equipo usado, el proceso usado para producir el polimorfo, la edad del material cristalizado y similares, en dependencia de la instrumentación usada. En este caso, la variabilidad de la medición del instrumento fue de aproximadamente ±0,2 grados 2θ. Un experto en la técnica, que tenga en cuenta esta descripción, entendería el uso de "aproximadamente" en este contexto. El término "aproximadamente" en referencia a otros parámetros definidos, por ejemplo, contenido de agua, DSC, TGA, IR, NMR, velocidades de disolución intrínsecas, temperatura y tiempo, indica la variabilidad inherente en, por ejemplo, medir el parámetro o lograr el parámetro. Un experto en la técnica, que tiene el beneficio de esta descripción, entendería la variabilidad de un parámetro como se connota por el uso de la palabra aproximadamente.

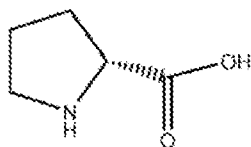
Como se usa en la presente descripción, "sustancialmente igual" en referencia a una forma que exhibe características similares a, por ejemplo, un patrón de XRPD, un espectro IR, un espectro Raman, un termograma DSC, un termograma de TGA, NMR, SSNMR, etc., indica que el cocrystal es identificable por ese método y podría variar de similar a sustancialmente igual, siempre que el material se identifique por el método con variaciones esperadas por un experto en la técnica de acuerdo con las variaciones experimentales, que incluyen, por ejemplo, instrumentos usados, hora del día, humedad, temporada, presión, temperatura ambiente, etc.

La Forma A de cannabidiol L-prolina puede caracterizarse por sus características térmicas. Por ejemplo, la Figura 3 es un termograma DSC de la Forma A de cannabidiol L-prolina y muestra una sola endoterma aguda con un inicio a aproximadamente 146,4 °C y un máximo del pico a aproximadamente 147,8 °C. No se observa una pérdida de peso significativa en el termograma de TGA hasta la fusión (Figura 4). La Forma A de cannabidiol L-prolina puede

caracterizarse por DSC sola o en combinación con su patrón de difracción de XRPD de la Figura 2 o uno o más de los picos establecidos en la presente descripción.

La Forma A de cannabidiol L-prolina puede caracterizarse por el espectro de FT-IR en la Figura 5. Cuando se considera solo la espectroscopía infrarroja, todo el espectro de FT-IR puede usarse para caracterizar la Forma A, o un subconjunto de esta. Por ejemplo, cualquiera de los picos en aproximadamente 3450 o 2900, u otros pueden usarse solos o en combinación para caracterizar la Forma A de cannabidiol L-prolina.

En la presente descripción se describe un cocrystal de cannabidiol: D-prolina en una relación molar de aproximadamente 1: 1 cannabidiol: D-prolina. La estructura de la D-prolina se muestra en la Fórmula III.



Fórmula III.

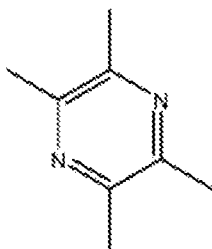
El patrón de XRPD correspondiente al coformador D-prolina se muestra en la Figura 7. Como puede determinarse, el patrón de XRPD de cannabidiol: D-prolina en la Figura 7 difiere del material de partida de cannabidiol de la Figura 1, y de la Forma A de cannabidiol L-prolina (Figura 2).

Un patrón sustancialmente el mismo que el patrón de XRPD del cannabidiol D-prolina como se muestra en la Figura 7 puede usarse para caracterizar el cocrystal de la Forma A de cannabidiol D-prolina. Un subconjunto más pequeño de los picos identificados en la Figura 7 puede usarse para caracterizar el cocrystal de la Forma A de cannabidiol D-prolina. Por ejemplo, uno o más de los picos identificados en aproximadamente 2θ pueden usarse para caracterizar la Forma A de cannabidiol D-prolina. Por ejemplo, uno o más de los picos en aproximadamente 5,2, 5,8, 9,4, 10,6, 11,2, 11,5, 12,4, 12,7, 15,3, 15,7, 16,4, 17,4, 18,7, 19,2, 19,4, 20,2, 20,7, 21,2, 23,3, 24,0, 24,6, 25,6, y 26,2 grados 2θ ± 0,2.

La Forma A de cannabidiol D-prolina puede caracterizarse por sus características térmicas. Por ejemplo, la Figura 8 es un termograma DSC de Forma A de cannabidiol D-prolina y muestra una sola endoterma aguda con un inicio a aproximadamente 154,3 °C y un máximo del pico a aproximadamente 155,5 °C. No se observa una pérdida de peso significativa en el termograma de TGA hasta la fusión (Figura 9). La Forma A de cannabidiol D-prolina puede caracterizarse por DSC sola o en combinación con su patrón de difracción de XRPD de la Figura 7 o uno o más de los picos establecidos en la presente descripción.

La Forma A de cannabidiol D-prolina puede caracterizarse por el espectro de FT-IR en la Figura 10. Cuando se considera solo la espectroscopía infrarroja, todo el espectro de FT-IR puede usarse para caracterizar el Forma A de cannabidiol D-prolina, o un subconjunto de este.

En la presente descripción se describe un cocrystal de cannabidiol tetrametilpirazina en una relación molar aproximadamente de 1:1 de cannabidiol tetrametilpirazina. La estructura de tetrametilpirazina se muestra en la Fórmula IV.



Fórmula IV.

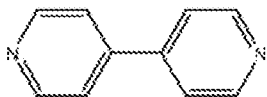
El patrón de XRPD correspondiente al coformador tetrametilpirazina se muestra en la Figura 12. Como puede determinarse, el patrón de XRPD de cannabidiol tetrametilpirazina en la Figura 12 difiere del cannabidiol como se muestra en la Figura 1.

Un patrón sustancialmente el mismo que el patrón de cannabidiol tetrametilpirazina que se muestra en la Figura 12 puede usarse para caracterizar el cocrystal de cannabidiol tetrametilpirazina. Un subconjunto más pequeño de los picos identificados en la Figura 12 para cannabidiol tetrametilpirazina puede usarse para caracterizar el cocrystal de cannabidiol tetrametilpirazina. Por ejemplo, uno o más de los picos en aproximadamente 9,1, 14,6, 18,3 y 19,6 grados 2θ ± 0,2.

El cannabidiol: tetrametilpirazina puede caracterizarse por sus características térmicas. Por ejemplo, la Figura 13 es un termograma DSC de cannabidiol: tetrametilpirazina y muestra una sola endoterma aguda con un inicio a aproximadamente 89,9 °C y un máximo del pico a aproximadamente 92,8 °C. El cannabidiol: tetrametilpirazina puede

caracterizarse por DSC sola o en combinación con su patrón de difracción de XRPD de la Figura 12 o uno o más de los picos establecidos en la presente descripción.

En la presente descripción se describe un cocrystal de cannabidiol:4,4'-dipiridilo Material A en aproximadamente una relación molar de 1:1 cannabidiol:4,4'-dipiridilo. La estructura de 4,4'-dipiridilo se muestra en la Fórmula V.



Fórmula V.

El patrón de XRPD correspondiente al Material A de cannabidiol 4,4'-dipiridilo se muestra en la Figura 16. Como puede determinarse, el patrón de XRPD del Material A de cannabidiol 4,4'-dipiridilo en la Figura 16 difiere del patrón de XRPD del material de partida de cannabidiol en la Figura 1.

Un patrón sustancialmente el mismo que el patrón de Material A de cannabidiol 4,4'-dipiridilo que se muestra en la Figura 16 puede usarse para caracterizar el cocrystal de Material A de cannabidiol 4,4'-dipiridilo. Un subconjunto más pequeño de los picos identificados para cannabidiol:4,4'-dipiridilo en la Figura 16 puede usarse para caracterizar el cocrystal de cannabidiol:4,4'-dipiridilo Material A. Por ejemplo, uno o más de los picos identificados en aproximadamente 2θ pueden usarse para caracterizar el cocrystal de Material A de cannabidiol 4,4'-dipiridilo. Por ejemplo, uno o más de los picos en aproximadamente 4,4, 7,7, 8,9, 9,2, 12,0, 15,0, 15,5, 16,3, 17,9, 18,4, 18,6, 18,9, 19,6, 20,3, 20,6, 21,6, 22,6, y 25,6 grados $2\theta \pm 0,2$.

Adicionalmente, un material cristalino único, designado Material B de cannabidiol 4,4'-dipiridilo, resultó después de que el Material A de cannabidiol 4,4'-dipiridilo se expuso a 95 % de RH durante 1 semana a RT.

El patrón de XRPD correspondiente al Material B de cannabidiol 4,4'-dipiridilo se muestra en la Figura 21. Como puede determinarse, el patrón de XRPD del material de Material B de cannabidiol 4,4'-dipiridilo en la Figura 21 difiere del patrón de XRPD del material de partida de cannabidiol Figura 1.

Un patrón sustancialmente el mismo que el patrón de cannabidiol:4,4'-dipiridilo mostrado en la Figura 21 puede usarse para caracterizar el cocrystal de Material B de cannabidiol 4,4'-dipiridilo.

Un subconjunto más pequeño de los picos identificados para el Material B de cannabidiol 4,4'-dipiridilo en la Figura 21 puede usarse para caracterizar el cocrystal de cannabidiol 4,4'-dipiridilo. Por ejemplo, uno o más de los picos identificados a aproximadamente 2θ pueden usarse para caracterizar el cocrystal de cannabidiol:4,4'-dipiridilo Material B. Por ejemplo, uno o más de los picos en aproximadamente 7,7, 9,2, 10,6, 11,1, 11,9, 15,2, 16,2, 18,3, 19,57, 20,4, 20,8, 22,1, 22,3, 24,1 grados $2\theta \pm 0,2$.

También se describen en la presente descripción métodos para usar las nuevas formas cocrystalinas de cannabidiol para tratar afecciones médicas tales como, sin limitación, convulsiones y/o crisis convulsivas, por ejemplo convulsiones/crisis convulsivas asociadas con epilepsia; trastornos psiquiátricos (sin limitación, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar); mejora de la función cognitiva, por ejemplo, en sujetos con esquizofrenia; como antiinflamatorio (por ejemplo, sin limitación, enfermedad inflamatoria intestinal); dolor (por ejemplo, sin limitación, dolor crónico, dolor neuropático; dolor nociceptivo); hepatitis; espasticidad en enfermedades neurodegenerativas, como la esclerosis múltiple; espasmos musculares relacionados con la esclerosis múltiple, síndrome de piernas inquietas, caquexia y anorexia; hipertensión ocular en el glaucoma; espasmos en el síndrome de Tourette; reducción de la drogodependencia, como el trastorno por consumo de cannabis, la dependencia de la cocaína y la adicción a opiáceos; diabetes mellitus; enfermedad de injerto contra huésped (GVHD); aterosclerosis; como agente neuroprotector, cánceres, como sin limitación tumores sólidos, neoplasias hematológicas y cánceres que han hecho metástasis; anemias, enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; lupus eritematoso sistémico (SLE); lupus eritematoso cutáneo; psoriasis; uveítis autoinmunitaria; hepatitis autoinmunitaria; enfermedades pulmonares por hipersensibilidad; neumonitis por hipersensibilidad; hipersensibilidad de tipo retardada; enfermedad de Sjogren; enfermedad tiroidea autoinmune; síndrome de inmunodeficiencia adquirida, sarcoidosis; artritis reumatoide; enfermedad pulmonar intersticial (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o ILD asociada a artritis reumatoide u otras enfermedades inflamatorias); esclerodermia; dermatitis (incluidas la dermatitis atópica y la dermatitis eccematosa); iritis, conjuntivitis; queratoconjuntivitis; hipoacusia neurosensorial progresiva bilateral idiopática; anemia aplásica; anemia pura de glóbulos rojos; trombocitopenia idiopática; policondritis; oftalmopatía de Graves; esclerosis lateral amiotrófica (ALS); cirrosis biliar primaria; ileítis; enfermedad inflamatoria intestinal crónica, enfermedad celíaca; síndrome del intestino irritable, enfermedad de Alzheimer; enfermedad asociada a priones; enfermedad neurodegenerativa, trastornos del movimiento, hígado graso; insomnio y otros trastornos del sueño; síndrome de estrés postraumático; hipoxia-isquemia (incluido el ictus agudo); u otras afecciones de las que se haya informado o se esté investigando que pueden tratarse con un tratamiento con cannabidiol que comprende, o consiste esencialmente, o consiste en administrar a un sujeto que necesite tratamiento una cantidad efectiva del cocrystal de cannabidiol.

Como se usa en la presente descripción, el término "sujeto" se refiere a un animal, típicamente un ser humano (es decir, un hombre o mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un paciente pediátrico (por ejemplo, lactante, niño, adolescente) o un paciente adulto (por ejemplo, joven adulto, adulto de mediana edad o adulto mayor) u otro mamífero, tal como un primate (por ejemplo, mono cynomolgus, mono rhesus); otros mamíferos tales como roedores (ratones, ratas), ganado, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos, perros, y/o aves, que serán o han sido objeto de tratamiento, observación y/o experimento.

Términos tales como "tratar" o "tratamiento" o "para tratar" o "aliviar" o "para aliviar" o "mejorar" se refieren tanto a 1) medidas terapéuticas que curan, ralentizan, disminuyen los síntomas de, y/o detienen la progresión de una afección o trastorno patológico diagnosticado y 2) medidas profilácticas o preventivas que evitan y/o ralentizan el desarrollo de una afección o trastorno patológico objetivo. Por lo tanto, los que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen el trastorno; aquellos propensos a tener el trastorno; y aquellos en quienes se debe prevenir el trastorno.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en la presente descripción se refiere a esa cantidad de una modalidad de la composición o composición farmacéutica que se administra que aliviará en alguna medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se trata, y/o esa cantidad que evitará, en alguna medida, uno o más de los síntomas de la afección o enfermedad que el sujeto que se trata tiene o está en riesgo de desarrollar.

La dosis del cocrystal de cannabidiol al paciente puede depender del estado de la enfermedad o la afección particular del paciente, así como también de otros factores clínicos (por ejemplo, peso y estado del ser humano o animal y la vía de administración del cannabidiol). El cocrystal de cannabidiol puede administrarse entre varias veces al día a un único protocolo de tratamiento. Opcionalmente, el cocrystal de cannabidiol puede suministrarse de acuerdo con los procesos descritos ya sea de manera aguda, durante una única intervención, o crónicamente, por ejemplo, mediante el uso de múltiples administraciones o, opcionalmente, una única administración de un sistema de liberación sostenida o controlada. Por ejemplo, el cocrystal de cannabidiol puede administrarse al paciente a través de un vehículo de suministro de fármacos, tal como un vehículo de suministro de fármacos de liberación sostenida. Debe entenderse que la presente descripción tiene aplicación tanto para el uso humano como veterinario. Los métodos de la presente invención contemplan administraciones únicas, así como también múltiples, que se dan tanto simultáneamente como durante un período prolongado. Además, el cocrystal de cannabidiol puede administrarse junto con otras formas de terapia.

En una modalidad, el cocrystal de cannabidiol puede proporcionarse como una composición farmacéutica mediante el uso de métodos de formulación conocidos por los expertos en la técnica. Estas formulaciones pueden administrarse generalmente por vías estándar, tales como no parenteralmente, por ejemplo, bucalmente, sublingualmente, transdérmicamente, por vía de inhalación o rectalmente. En otras modalidades, la composición farmacéutica se administra mediante inyección directa en el sujeto, por ejemplo, por vía parenteral, tal como mediante inyección o infusión. Aún más, la composición farmacéutica puede administrarse por vía oral (por ejemplo, en forma de píldora, cápsula, como parte de un alimento, por ejemplo, caramelo, etc.).

Como se usa en la presente descripción, una "composición farmacéutica" se refiere a una preparación de uno o más de los ingredientes activos descritos en la presente descripción con otros componentes químicos tales como portadores y excipientes fisiológicamente adecuados. El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir agentes adicionales, además del cocrystal de cannabidiol. Tales agentes pueden ser agentes activos, que proporcionan un beneficio directo al paciente además del tratamiento de la afección proporcionada por el cocrystal de cannabidiol, o pueden ser agentes de soporte, que mejoran el suministro, la compatibilidad o la reactividad de otros agentes en la composición.

Las composiciones para el suministro parenteral, por ejemplo, mediante inyección, de cristal de cannabidiol pueden incluir soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como también polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos, diluyentes, solventes o vehículos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Además, la composición puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tampones de pH y similares que pueden mejorar la efectividad del cocrystal de cannabidiol. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de surfactantes. Estas composiciones también pueden incluir antioxidantes, conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes.

La prevención de la contaminación por microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos tales como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser conveniente incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares.

En una modalidad, las composiciones pueden incluir sales farmacéuticamente aceptables de los componentes en las mismas, por ejemplo, las que pueden derivarse de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, y otros describen las sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1 y siguientes, que se incorpora en la presente descripción como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o tales ácidos orgánicos como acético, tartárico, mandélico y similares. Las sales formadas con grupos carboxilo libres también pueden derivarse de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o hierro, y tales bases orgánicas como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilaminoetanol, histidina, procaína y similares. Las sales pueden prepararse in situ durante la aislamiento y purificación final del cannabidiol o separadamente mediante la reacción de una función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroximetanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con tales agentes como haluros de alquilo inferiores tales como cloruros, bromuros e ioduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros e ioduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros arilalquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De esta manera se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite. Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables incluyen tales ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y tales ácidos orgánicos como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico.

En una modalidad, los métodos descritos en la presente descripción pueden incluir el uso de sistemas de suministro de liberación temporal o liberación sostenida que se conocen generalmente en la técnica. Tales sistemas pueden ser convenientes, por ejemplo, en situaciones en las que se desea un suministro a largo plazo del cocrystal de cannabidiol al sujeto. De acuerdo con esta modalidad particular, una matriz de liberación sostenida puede incluir una matriz hecha de materiales, generalmente polímeros, que son degradables por hidrólisis enzimática o ácida/ básica o por disolución. Una vez localizada dentro del sujeto, dicha matriz puede actuar sobre las enzimas y los fluidos corporales. La matriz de liberación sostenida puede elegirse de materiales biocompatibles tales como liposomas, poliláctidos (ácido poliláctico), poliglicólido (polímeros de ácido glicólico), poliláctido co-glicólido (copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico), polianhídridos, poli(orto)ésteres, poliproteínas, ácido hialurónico, colágeno, sulfato de condroitina, ácidos carboxílicos, ácidos grasos, fosfolípidos, polisacáridos, ácidos nucleicos, poliaminoácidos, aminoácidos tales como fenilalanina, tirosina, isoleucina, polinucleótidos, polivinil propileno, polivinilpirrolidona y silicona. Los polímeros biodegradables posibles y su uso se describen, por ejemplo, en detalle en Brem y otros, (1991, J. Neurosurg. 74:44 1-6).

Cuando una cantidad efectiva del cocrystal de cannabidiol se administra por inyección intravenosa o subcutánea, las composiciones pueden estar generalmente en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable libre de pirógenos. La preparación de tales soluciones aceptables por vía parenteral, que tienen un pH, isotonicidad, estabilidad, y similares, está dentro de la habilidad en la técnica. Una composición farmacéutica para la inyección intravenosa, cutánea o subcutánea puede contener, un vehículo isotónico tal como inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, inyección de lactato de Ringer, u otro vehículo como se conoce en la técnica. La composición de tratamiento también puede contener estabilizantes, conservantes, antioxidantes u otros aditivos conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplos

A. Métodos experimentales:

1. Solubilidad aproximada

Las muestras pesadas se trataron con alícuotas de un solvente o mezcla de solvente a RT. Las mezclas se sonicaron entre adiciones para facilitar la disolución. La disolución completa del material de prueba se determinó mediante inspección visual. La solubilidad se estimó en base al total de solvente usado para proporcionar una disolución completa. La solubilidad real puede ser mayor que el valor calculado debido al uso de alícuotas de solvente que fueron demasiado grandes o debido a una velocidad de disolución lenta. La solubilidad se expresa como "menos de" si no se produjo la disolución durante el experimento. Si la disolución completa se logró como resultado de solo una adición de alícuota, la solubilidad se expresa como "mayor que".

B. Técnicas instrumentales:

1. Indexación

El indexado es el proceso de determinar el tamaño y la forma de la celda unitaria cristalográfica dada las posiciones de los picos en un patrón de difracción. El término obtiene su nombre de la asignación de etiquetas del índice de Miller a picos individuales. La indexación de XRPD sirve para varios propósitos. Si todos los picos en un patrón se indexan por una única celda unitaria, esta es una fuerte evidencia de que la muestra contiene una única fase cristalina. Dada la solución de indexación, el volumen de la celda unitaria puede calcularse directamente y puede ser útil para determinar sus estados de solvatación. El indexado también es una descripción robusta de una forma cristalina y proporciona un resumen conciso de todas las posiciones de picos disponibles para esa fase en un punto de estado termodinámico particular. El indexado del patrón de XRPD se realizó mediante el uso del programa informático TRIADS™ (ver la patente de Estados Unidos núm. 8,576,985). Los grupos espaciales consistentes con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de la celda unitaria y las cantidades derivadas se tabulan en las figuras respectivas, lo que proporciona la solución de indexación para cada forma.

2. Microscopía de luz polarizada (PLM):

Las muestras se observaron bajo un estereomicroscopio con un compensador rojo de primer orden con polarizadores cruzados en objetivos de 0,8x a 10x.

3. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de Protón (^1H NMR):

El espectro de NMR de la solución se adquirió con un espectrómetro Agilent DD2-400 a una frecuencia de Larmor de ^1H de 399,82 MHz. La muestra se disolvió en cloroformo deuterado. El espectro se adquirió con anchos de pulso de ^1H de 6,6 μs , un retraso de 2,5 segundos entre los barridos, anchos espectrales de 6410,3 con 64 102 puntos de datos y 40 barridos añadidos. La disminución de la inducción libre se procesó mediante el uso del programa informático Varian VNMR 6.1C con 262 144 puntos y un factor de ensanchamiento de línea exponencial de 0,2 Hz para mejorar la relación señal-ruido.

4. Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD):

a. Difractómetro de transmisión PANalytical X'PERT Pro MPD-

Los patrones de XRPD se recolectaron con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD mediante el uso de un haz incidente de radiación Cu producida mediante el uso de una fuente de enfoque fino larga Optix. Se usó un espejo multicapa clasificado de manera elíptica para enfocar rayos X de Cu K α a través del espécimen y hacia el detector. Antes del análisis, se analizó un espécimen de silicio (NIST SRM 640e) para verificar que la posición observada del pico de Si 111 sea consistente con la posición certificada por NIST. Un espécimen de la muestra se intercaló entre películas de 3 μm de grosor y se analizó en geometría de transmisión. Se usó un tope de haz, una extensión corta antiesparcimiento, un borde de cuchilla antiesparcimiento, para minimizar el fondo generado por el aire. Se usaron hendiduras de Soller para las vigas incidente y difractada para minimizar el ensanchamiento de la divergencia axial. Los patrones de difracción se recolectaron mediante el uso de un detector sensible a la posición de barrido (X'Celerator) localizado a 240 mm del espécimen y el programa informático Data Collector v. 2.2b. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón se muestran por encima de la imagen en la sección de Datos de este informe, que incluye la hendidura de divergencia (DS) antes del espejo.

5. Calorimetría diferencial de barrido (DSC):

El análisis de DSC se realizó mediante el uso de un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments 2920. La calibración de la temperatura se realizó mediante el uso de metal indio trazable por NIST. La muestra se colocó en una cápsula de DSC de aluminio, se cubrió con una tapa y se registró con precisión el peso. Una bandeja de aluminio pesada configurada como la bandeja de muestra se colocó en el lado de referencia de la celda. Los parámetros de adquisición de datos y la configuración de la bandeja para cada termograma se muestran en la imagen en la sección de Datos de este informe. El código del método en el termograma es una abreviatura para la temperatura de inicio y final, así como también la velocidad de calentamiento; por ejemplo, -30-250-10 significa "de -30 °C a 250 °C, a 10 °C/min".

6. Espectroscopía infrarrojo de transformada de Fourier (FT-IR):

Los datos de FT-IR se adquirieron en un espectrofotómetro infrarrojo por transformada de Fourier Nicolet FTIR 6700 (Thermo Nicolet) equipado con una fuente de IR media/lejana Ever-Glo, un divisor de haz de bromuro de potasio y un detector de sulfato de triglicina deuterado. La verificación de la longitud de onda se realizó mediante el uso de NIST SRM 1921b (poliestireno). Un accesorio de reflectancia total atenuada (Thunderdome™, Thermo Spectra-Tech), con un cristal de germanio (Ge) se usó para la adquisición de datos. Cada espectro representa 256 barridos añadidos colectados a una resolución espectral de 4 cm^{-1} . Se adquirió un conjunto de datos de fondo con un cristal de Ge limpio. Se obtuvo un espectro de Log 1/R (R = reflectancia) al tomar una relación de estos dos conjuntos de datos entre sí.

7. Análisis termogravimétrico (TGA):

El análisis de TG se realizó mediante el uso de un analizador termogravimétrico Discovery de TA Instruments con un horno IR. La calibración de la temperatura se realizó utilizando níquel y Alumel™. Cada muestra se colocó en una bandeja de aluminio. La muestra se selló herméticamente, se perforó la tapa, luego se insertó en el horno TG. El horno se calentó bajo nitrógeno. Los parámetros de adquisición de datos para cada termograma se muestran en la imagen en la sección de Datos de este informe. La velocidad de escaneo de adquisición se registra en el encabezado del termograma, mientras que el intervalo de calentamiento puede determinarse a partir del gráfico individual.

Resultados y Discusión:

El cannabidiol se analizó mediante difracción de rayos X de polvo (XRPD) y espectroscopía de ^1H NMR.

El patrón de XRPD del material de partida (Figura 1) se compone de un material cristalino y se compara favorablemente con el patrón de XRPD calculado a partir de los datos de cristal único para el cannabidiol (código de referencia: CANDOM10) en la Base de datos estructural de Cambridge).

El espectro de ^1H NMR se recolectó como referencia y se encontró que era consistente con la estructura del cannabidiol (datos no mostrados).

Se observó una sola endoterma a aproximadamente 70 °C (máximo del pico) en los datos de DSC (datos no mostrados). No se observó una pérdida de peso significativa al calentarse en base a TGA (datos no mostrados).

Las estimaciones de solubilidad cinética del cannabidiol se determinaron en varios solventes para ayudar en el diseño de experimentos de selección (Tablas 1 y 2). Las solubilidades se estimaron al añadir alícuotas medidas de solvente a cantidades pesadas de cannabidiol a temperatura ambiente (RT). Las muestras se sonicaron entre las adiciones de alícuotas y la disolución se juzgó mediante inspección visual. Se observó la decoloración de las soluciones producidas a partir de las estimaciones de solubilidad en acetona, acetonitrilo, DMA, DMF, p-dioxano, etanol, IPOAc, MEK y metanol después de 1-3 días a temperatura ambiente.

Tabla 1: Solventes

Abreviaturas/Acrónimos	Nombre completo/Descripción
ACN	Acetonitrilo
DMA	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
EtOAc	Acetato de etilo
IPA	Alcohol isopropílico o 2-propanol
IPOAc	Acetato de isopropilo
IPE	Éter diisopropílico
MIBK	Metilisobutilcetona
MeOH	Metanol
MEK	Metil etil cetona
MTBE	Éter metil terc-butilico
NMP	N-metil-2-pirrolidona
THF	Tetrahidrofurano
TFE	2,2,2-Trifluoroetanol

Tabla 2: Estimaciones de solubilidad del cannabidiol a temperatura ambiente

Sistema de solvente	Solubilidad ^a
Acetona	23 ^b
Acetonitrilo	>50 ^b
Cloroformo	16
Ciclohexano	15
DCM	19
Éter dietílico	>57
p-dioxano	>48 ^b
DMA	28 ^b
DMF	36 ^b
DMSO	21 ^b
EtOAc	>46
EtOH	36 ^b

5	Heptano	10
	IPA	14
	IPOAc	>68 ^b
	MEK	>55 ^b
	MeOH	>57 ^b
10	MIBK	>59
	MTBE	34
	NMP	29
	TFE	<1
	THF	>71
15	Butanol	9
	Agua	<1
	Octanol	13
	a. Las solubilidades se calculan en base al total de solvente usado para dar una solución; las solubilidades reales pueden ser mayores debido al volumen de las porciones de solvente usadas o a una velocidad de disolución lenta. Los valores se redondean al número entero más cercano. Si la disolución no se produjo según la evaluación visual, el valor se informa como "<". Si la disolución se produjo según lo determinado por la evaluación visual después de la adición de la primera alícuota, el valor se informa como ">".	
	b. Cambio de color de la solución a RT observado después de la terminación de las estimaciones de solubilidad	

B. Selección de Cocristales

Se realizó una selección de cocristales de cannabidiol mediante el uso principalmente de coformadores farmacéuticamente aceptables. Se realizaron sesenta y ocho (68) experimentos que se dirigieron a los cocristales de cannabidiol mediante el uso de 34 coformadores. Se informa que el cannabidiol es altamente reactivo químicamente (Mechoulam, R. and Janus, L, Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I; chemical aspects (2002) Chem Phys Lipids 121(1-2):35-43). Por ejemplo, se informa que el cannabidiol en base en presencia de oxígeno se oxida a hidroquinonas monoméricas y diméricas (id.) Los aniones del compuesto oxidado tienen un color violeta profundo y son la base de la reacción de haz usada para la identificación del cannabis (id.). Los intentos de formar cocristales de cannabidiol con bases farmacéuticamente aceptables tales como imidazol para explotar potencialmente el enlace de hidrógeno O-H... N, dio como resultado la decoloración de la solución, posiblemente como resultado de la reacción del haz. Por lo tanto, las pKa de las bases usadas se tuvieron en cuenta al adaptar las condiciones experimentales. Se evaluaron compuestos que eran menos básicos tales como los que contenían nitrógeno aromático para explotar el enlace de hidrógeno O-H... N. Los experimentos se configuraron a aproximadamente 1:1, 2:1 o 1:2 de relación API:coformador con experimentos adicionales realizados mediante el uso de una cantidad excesiva de coformador. Se realizaron experimentos mediante el uso de una variedad de técnicas de cristalización que incluyen enfriamiento, evaporación, suspensión y molienda asistida por solvente. Los sólidos resultantes de los experimentos de selección de cocristales se analizaron típicamente mediante microscopía de luz polarizada (PLM) y difracción de rayos X de polvo (XRPD). Los patrones de XRPD de los sólidos aislados se compararon con los de las formas conocidas de cannabidiol y coformador.

La mayoría de los experimentos realizados que se dirigen a los cocristales de cannabidiol dieron como resultado cannabidiol, coformador, mezclas físicas de cannabidiol y coformador, geles, aceites o soluciones decoloradas.

Se descubrieron cuatro cocristales de cannabidiol: Forma A de cannabidiol L-prolina, Forma A de cannabidiol D-prolina, Material A de cannabidiol tetrametilpirazina y Material A de cannabidiol 4,4'-dipiridilo (Tabla 3). Adicionalmente, un material cristalino único, designado Material B de 4,4'-dipiridilo, resultó después de que el Material A 4,4' de cannabidiol se expuso a 95 % de humedad relativa (RH) durante 1 semana a temperatura ambiente (RT).

Tabla 3. Resumen de los cocristales únicos obtenidos en la selección de cocristales de cannabidiol

Coformador	Caracterización	Comentario
L-Prolina	XRPD con indexación, 1H NMR, DSC, TGA, FT- IR, acuoso	Cocrystal 1:1, no solvatado/anhidro
D-Prolina	XRPD con indexación, 1H NMR, DSC, TGA, FT- IR, acuoso	Cocrystal 1:1, no solvatado/anhidro
Tetrametilpirazina	XRPD, 1H NMR, DSC, TGA, FT- IR,	Cocrystal aproximadamente 1:1
4,4'-Dipiridilo	XRPD, 1H NMR, DSC, TGA, FT- IR,	Cocrystal aproximadamente 1:1

1. Forma A de cannabidiol: L-prolina (1:1):

Se identificó un material cristalino único a partir de experimentos que se dirigen a un cocrystal de cannabidiol con L-prolina. El líder potencial con L-prolina se obtuvo de varias condiciones experimentales diferentes que implican diferentes relaciones de cannabidiol y L-prolina en presencia de MeOH. La evaporación de una solución que contenía cannabidiol y un exceso de L-prolina en MeOH dio como resultado un material cristalino único que se aisló como una mezcla con L-prolina en base a XRPD (Figura 2). La molienda asistida por solvente de cannabidiol y L-prolina con MeOH y la evaporación de soluciones de MeOH que contienen cannabidiol y L-prolina (relación de 1:1 y 2:1 en moles) también dio como resultado el mismo material cristalino único. La caracterización de la Forma A de cannabidiol:L-prolina (1:1) se muestra en la Tabla 4.

El patrón de XRPD de la muestra resultante del experimento de evaporación que se dirige a un cocrystal 1:1 de cannabidiol y L-prolina se indexó con éxito. Un indexado exitoso indica que el material se compone principalmente o exclusivamente de una única fase cristalina. El volumen indexado es consistente con un cannabidiol: Cocrystal de L-prolina 1:1 con posible agua o metanol presente.

El espectro de ^1H NMR de la muestra contenía cannabidiol y L-prolina en una relación de moléculas aproximada de 1:1 que sugiere un cocrystal de cannabidiol y L-prolina 1:1 (Figura 6).

El termograma de DSC muestra una sola endoterma agudo con un inicio a aproximadamente 146,4 °C y un máximo del pico a 147,8 °C (Figura 3). No se observa una pérdida de peso significativa en el termograma de TGA, lo que sugiere que la muestra es probablemente no solvatada/anhidra. Se observa una pérdida de aproximadamente 0,1 % en peso entre aproximadamente 28 °C y 160 °C (más allá de la fusión) (Figura 4).

Se estimó que la solubilidad acuosa de la Forma A de cannabidiol L-prolina era <1 mg/ml mediante el uso de un método de adición de alícuota.

Una muestra de la Forma A de cannabidiol L-prolina se expuso a 95 % de RH a RT durante 1 semana y no se observó ningún cambio en la forma física en base a XRPD (datos no mostrados).

La Forma A de cannabidiol L-prolina se almacenó a aproximadamente 2-8 °C durante aproximadamente 15 semanas, y la muestra se analizó mediante XRPD. No se observó ningún cambio en la forma física después del almacenamiento en base a XRPD (datos no mostrados).

Método para preparar el cocrystal de cannabidiol:

El cannabidiol (87,76 mg, 0,28 mmol) y la L-prolina (33,8, 0,29 mmol) mg se disolvieron en metanol (350 µl) a temperatura ambiente (RT). La solución transparente se agitó a RT durante aproximadamente 3 horas. La solución se dejó evaporar bajo nitrógeno durante 1 día.

Tabla 4. Caracterización de la forma A de cannabidiol: L-prolina (1:1)

Técnica	Resultados
PLMI	B/E, finos, agujas, aglomerados
XRPD	Cristalino, indexado con éxito
^1H NMR	Consistente con la Forma A de cannabidiol: L-prolina (1:1)
DSC	Endoterma: 146,4 °C (inicio), 147,8 °C (máximo del pico)
TGA	Pérdida del 0,1 % en peso hasta 160,0 °C
FT-IR	Se recolectó como referencia

El espectro de FT-IR de la Forma A de cannabidiol L-prolina se recolectó como referencia y se muestra en la Figura 5. Se estimó que la solubilidad acuosa de la Forma A de cannabidiol L-prolina era <1 mg/ml mediante el uso de un método de adición de alícuota

2. Forma A de cannabidiol D-prolina:

La Forma A de cannabidiol D-prolina se produjo bajo dos condiciones: la trituración asistida por solvente de cannabidiol y D-prolina con MeOH produjo un material único por XRPD (Figura 7); y la evaporación de una solución de MeOH que contenía cantidades equimolares de cannabidiol y D-prolina. La caracterización de la Forma A de cannabidiol D-prolina se presenta en la Tabla 5.

Tabla 5. Caracterización de la forma A de cannabidiol D-prolina

Técnica	Resultados
PLM	B/E, finos, agujas, aglomerados
XRPD	Cristalino, se clasificó exitosamente, designado Forma A de cannabidiol D-prolina

	TGA ^a	Pérdida del 0,1 % en peso hasta 110,0 °C
	FT-IR	Se recolectó como referencia
	Estimación de la solubilidad acuosa	<1 mg/ml
5	XRPD de LIMS 472843 después de la exposición a 95 % de RH a RT durante 1 semana	Cristalino, Forma A de cannabidiol D-prolina
	XRPD	Forma A de cannabidiol D-prolina + picos menores en ~ 9,8° y ~18° (2θ)
10	DSC ^a	Endoterma aguda: 154,3 °C (inicio), 155,5 °C (máx. del pico)
	¹ H NMR	Consistente con el cannabidiol con D-prolina en relación molar 1:1, basado en el pico a 4,06 ppm
	a. Las temperaturas se informan al décimo más cercano.	

El espectro de ¹H NMR de la Forma A de cannabidiol D-prolina es consistente con el cannabidiol y la D-prolina en una relación de 1:1 en base al pico a 4,06 ppm (Figura 11). No se observó solvente orgánico residual.

No se observa una pérdida de peso significativa en el termograma de TGA hasta el, lo que sugiere que la muestra es probablemente no solvatada/anhidra (Figura 9)

Se estimó que la solubilidad acuosa de la Forma A de cannabidiol D-prolina era < 1 mg/ml mediante el uso de un método de adición de alícuota.

El espectro de FT-IR de la Forma A de cannabidiol D-prolina se recolectó como referencia y se muestra en la Figura 10.

El termograma de DSC de la Forma A de cannabidiol D-prolina muestra una sola endoterma con un inicio a aproximadamente 154 °C (Figura 8)

Preparación del cocrystal de Forma A de cannabidiol y D-prolina:

Se añadió metanol (0,9 ml) a cannabidiol (92,4 mg, 0,29 mmol) y D-prolina (34,8 mg, 0,30 mmol) para producir una solución clara. La solución se evaporó bajo nitrógeno durante 3 días.

3. Material A de cannabidiol tetrametilpirazina:

El Material A de cannabidiol tetrametilpirazina se aisló como un material desordenado a partir de la molienda asistida por solvente de cantidades equimolares de cannabidiol y tetrametilpirazina (TMP) en una relación 1:1 con MeOH. Un segundo experimento de trituración asistido por solvente que contenía cannabidiol y TMP en una relación de 1:2 de moléculas dio como resultado el mismo material desordenado con picos adicionales presentes. Los sólidos aislados del experimento que contenía una cantidad equimolar de cannabidiol y TMP se analizaron por XRPD (Figura 12), ¹H NMR, DSC y espectroscopía FT-IR. Adicionalmente, se realizó una estimación visual de la solubilidad acuosa y los sólidos de Material A de cannabidiol tetrametilpirazina se expusieron a 95 % de RH y luego se analizaron mediante XRPD.

La caracterización del material cannabidiol tetrametilpirazina A se presenta en la Tabla 6.

El espectro de ¹H NMR de la muestra es consistente con la estructura química del cannabidiol y contiene aproximadamente 0,9 moles de TMP por mol de cannabidiol (Figura 15). No se observa descomposición del cannabidiol en base a los datos de ¹H NMR.

El termograma de DSC del Material A de cannabidiol TMP muestra una sola endoterma aguda con un inicio a 90 °C y un máximo del pico a 93 °C, probablemente atribuido a la fusión del cocrystal (Figura 13).

El espectro FT-IR del Material A de cannabidiol TMP se recolectó como referencia (Figura 14).

Se estimó que la solubilidad acuosa del Material A de cannabidiol TMP era <1 mg/ml mediante el uso de un método de adición de alícuota.

Una muestra de Material A de cannabidiol TMP se expuso a 95 % de RH a RT durante 1 semana y no se observó ningún cambio en la forma física en base a XRPD (datos no mostrados).

Debido a una muestra insuficiente, se obtuvieron sólidos a partir del cannabidiol: El experimento de TMP (1:2), consistente con el material cannabidiol TMP A con picos adicionales de cannabidiol, se usó para una caracterización térmica adicional. Se observaron dos endotermas en los datos de DSC, una endoterma con un inicio a 63 °C y un máximo del pico a 65 °C, probablemente atribuido a la fusión del cannabidiol, seguido de una segunda endoterma con

un máx. del pico a 87 °C, atribuido a la fusión/descomposición del cocrystal (datos no mostrados). El termograma de TGA mostró una pérdida del 0,1 % en peso entre 24 y 45 °C.

Preparación de Material A de tetrametilpirazina:

- 5 El cannabidiol (51,0 mg, 0,16 mmol) y el tetrametilpirazina (22,1 mg, 0,16 mmol) se combinaron y se pusieron en contacto con una pequeña cantidad de MeOH para producir una pasta gruesa. La muestra se trituró ligeramente en un mortero/mano de ágata y generó un polvo blanco. Se recolectaron y analizaron los sólidos.

Tabla 6. Caracterización del material A de cannabidiol tetrametilpirazina

Técnica	Resultados
XRPD	Cristalino desordenado, designado Material A de cannabidiol tetrametilpirazina (TMP)
DSC ^a	Endoterma: 89,9 °C (inicio), 92,8 °C (máx. del pico)
FT-IR	Se recolectó como referencia
Estimación de la solubilidad acuosa	<1 mg/ml
XRPD de LIMS 472818 después de la exposición a 95 % de RH a RT durante 1 semana	Material A de cannabidiol tetrametilpirazina cristalino
¹ H-NMR	No se detectó descomposición. Consistente con cannabidiol : tetrametilpirazina en relación ~1:0,9 mol: mol
XRPD	Cristalino desordenado (Material A de cannabidiol TMP) + picos adicionales
TGA ^a	Pérdida del 0,1 % en peso hasta 45,4 °C
DSC ^a	Endoterma: 62,6 °C (inicio), 65,1 °C (máx. del pico)
	Endoterma: 87,2 °C (máx. del pico)

a. Las temperaturas se informan al décimo más cercano.

4. Material A de cannabidiol 4,4'-dipiridilo:

Se identificó el Material A de 4,4'-dipiridilo a partir de experimentos de molienda asistida por solvente que implican el cannabidiol con cantidades equimolares, así como también dos equivalentes molares de 4,4'-dipiridilo en presencia de MeOH (XRPD, Figura 16). La caracterización del Material A de cannabidiol 4,4'-dipiridilo se resume en la Tabla 7.

El espectro de ¹H NMR de la muestra es consistente con la estructura química del cannabidiol y es generalmente consistente con el cannabidiol y el 4,4'-dipiridilo en una relación de aproximadamente 1:0,9 en moléculas (Figura 20). No se observa descomposición del cannabidiol en base a los datos de ¹H NMR.

El termograma de DSC exhibe una característica amplia a 114,8 °C (máx. del pico), seguida de un endotérmico agudo a 140,7 °C (máx. del pico) que probablemente se deba a la fusión (Figura 17). No se observa una pérdida de peso significativa en el termograma de TGA al calentar hasta la fusión probable (Figura 18).

El espectro FT-IR del Material A de cannabidiol 4,4'-dipiridilo se recolectó como referencia (Figura 19).

La solubilidad acuosa del Material A de cannabidiol 4,4'-dipiridilo se estimó en <1 mg/ml mediante el uso de un método de adición de alícuota.

Una muestra de Material A de cannabidiol 4,4'-dipiridilo se expuso a 95 % de RH a RT durante 1 semana y dio como resultado un material cristalino único por XRPD (Material B) (Figura 21), lo que indica que un cambio en la forma física se había producido en las condiciones de estrés. Preparación del Material A de cannabidiol 4,4'-dipiridilo:

El cannabidiol (55,4 mg, 0,18 mmol) y el 4,4'-dipiridilo (27,4 mg, 0,18 mmol) se combinaron y se pusieron en contacto con una pequeña cantidad de MeOH para producir una pasta gruesa. La muestra se trituró ligeramente en un mortero/mano de ágata y generó un polvo blanco. Se recolectaron y analizaron los sólidos.

Una comparación de las propiedades físicas de los cocrystal descubiertos y el cannabidiol se presenta en la Tabla 8.

Tabla 7. Caracterización del material A de cannabidiol 4,4'-dipiridilo

Técnica	Resultados
XRPD	Cristalino, designado como Material A de cannabidiol 4,4'-dipiridilo
DSC ^a	Endoterma amplia: 106,5 °C (inicio), 114,8 °C (máx. del pico)
	Endoterma aguda: 139,6 °C (inicio), 140,7 °C (máx. del pico)
TGA ^a	Sin pérdida de peso de 23,0 a 75,0 °C

	FT-IR	Se recolectó como referencia
	Estimación de la solubilidad acuosa	<1 mg/ml
	¹ H-NMR	No se detectó descomposición. Consistente con cannabidiol : 4,4'-dipiridilo en relación ~1:0,9 mol: mol
5	XRPD de LIMS 472819 después de la exposición a 95 % de RH a RT durante 1 semana	Material cristalino único, Material B de 4,4'-dipiridilo
	a. Las temperaturas se informan al décimo más cercano.	

Tabla 8. Comparación de las propiedades físicas del cannabidiol y sus cocristales

Análisis	Cannabidiol de partida	Cocrystal			
		L-Prolina	D-Prolina	TMP	4,4-Dipiridilo
XRPD	Cristalino, Estructura monocristalina	Cristalino, indexado con éxito	Cristalino, indexado con éxito	Cristalino desordenado	Cristalino
DSC	Endoterma: 66,6 °C (inicio), 69,9 °C (máx. del pico)	Endoterma aguda: 146,4 °C (inicio), 147,8 °C (máx. del pico)	Endoterma aguda: 154,3 °C (inicio), 155,5 °C (máx. del pico) ^a	Endoterma: 89,9 °C (inicio), 92,8 °C (máx. del pico)	Endoterma amplia: 106,5 °C (inicio), 114,8 °C (máx. del pico) Endoterma aguda: 139,6 °C (inicio), 140,7 °C (máx. del pico)
TGA	Sin pérdida de peso	Pérdida del 0,1 % en peso hasta 160 °C	Pérdida del 0,1 % en peso hasta 110 °C	Pérdida del 0,1 % en peso hasta 45 °C ^b	Sin pérdida de peso de 23,0 a 75,0 °C
¹ H-NMR	Corresponde a la estructura	Consistente con cannabidiol: L-prolina 1:1 mol	Consistente con cannabidiol: D-prolina en 1:1	Consistente con cannabidiol: TMP en ~1:0,9	Consistente con cannabidiol: 4,4'-dipiridilo en relación ~1:0,9 mol: mol
FT-IR	-	Se recolectó como referencia	Se recolectó como referencia	Se recolectó como referencia	Se recolectó como referencia
Solubilidad acuosa	<1 mg/ml	<1 mg/ml	<1 mg/ml	<1 mg/ml	<1 mg/ml
XRPD después del 95 % de RH a RT durante 1 semana	-	Cristalino, Forma A de cannabidiol L-prolina, sin cambio de forma física	Cristalino, Forma A de cannabidiol D-prolina, sin cambio de forma física	Cristalino, Material A de cannabidiol TMP, sin cambio de forma física	Cristalino, único, se produjo un cambio de forma física
a. Se presentaron picos menores atribuidos al cannabidiol en base a XRPD en el material analizado para este análisis					
b. Picos adicionales observados por XRPD en el material probado para este análisis					

REIVINDICACIONES

1. Una forma sólida que comprende cannabidiol y el coformador tetrametilpirazina.
- 5 2. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende uno o más picos en aproximadamente 9,1, 14,6, 18,3 y 19,6 grados $2\theta \pm 0,2$.
3. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo similar al de la Figura 12.
- 10 4. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación molar de cannabidiol a tetrametilpirazina es de aproximadamente 1:1.
5. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 1, que es cristalina.
- 15 6. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 1, que es un cocrystal.
7. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene un termograma de DSC con un inicio del pico de 89,9 °C o un máximo del pico a 92,8 °C.
- 20 8. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 7 que tiene un termograma de DSC que es sustancialmente similar al termograma de DSC de la Figura 13.
9. Una composición farmacéutica que comprende la forma sólida de las reivindicaciones 1-8.
- 25 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende además un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 30 11. La forma sólida de las reivindicaciones 1-8 o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 9 o 10 para el uso en el tratamiento de una enfermedad o afección susceptible al tratamiento con cannabidiol.
- 35 12. La forma sólida o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad o afección se selecciona de uno o más trastornos del sistema nervioso central; trastornos cardiovasculares; trastornos neurovasculares, cánceres, tumores sólidos, ependimoma anaplásico, DIPG, glioblastoma multiforme, de vejiga, de mama, de cabeza y cuello, de próstata, neuroendocrino, linfoma no hodgkiniano, de pulmón de células no pequeñas, colorrectal pancreático, de ovario; que reduce los efectos adversos de otros tratamientos contra el cáncer, metástasis cancerosa; autoinmunidad; esclerosis múltiple; espasmos musculares relacionados con la esclerosis múltiple; enfermedad de Parkinson; psicosis; epilepsia, convulsiones y crisis convulsivas, epilepsia resistente al tratamiento, epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa, síndrome de Dravet, síndrome epiléptico asociado a infección febril (Fires) en las fases aguda y crónica, síndrome de Sturge-Weber, estado epiléptico, crisis convulsivas parciales migratorias malignas, epilepsia asociada a tumores cerebrales, crisis convulsivas causadas por epilepsia de aparición temprana, tales como el síndrome de Lennox-Gastaut; trastornos psiquiátricos; disfunción cognitiva, deterioro cognitivo en la esquizofrenia; ansiedad; depresión; trastornos bipolares; inflamación; dolor; fibromialgia; hepatitis; epidermólisis ampollosa; espasticidad en enfermedades neurodegenerativas; caquexia y anorexia; hipertensión ocular en el glaucoma; trastornos del movimiento, trastornos distónicos; trastornos neuromusculares; síndrome de Prader Willi; espasmos en el síndrome de Tourette; afectación pseudobulbar; que reduce la drogodependencia; que trata la adicción, tal como sin limitación, el tabaquismo y la adicción a opiáceos; diabetes mellitus; enfermedad de injerto contra huésped (GVHD); aterosclerosis; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; lupus eritematoso sistémico (SLE); lupus eritematoso cutáneo; psoriasis; uveítis autoinmunitaria; hepatitis autoinmunitaria; enfermedades pulmonares por hipersensibilidad; neumonitis por hipersensibilidad; hipersensibilidad de tipo retardada; enfermedad de Sjogren; trastornos autoinmunitarios, enfermedad tiroidea; síndrome de inmunodeficiencia adquirida, sarcoidosis; artritis reumatoide; enfermedad pulmonar intersticial (ILD); esclerodermia; dermatitis; uso como un antioxidante; uso como antipsicótico; iritis; conjuntivitis; queratoconjuntivitis; hipoacusia neurosensorial progresiva bilateral idiopática; anemia aplásica; anemia pura de glóbulos rojos; trombocitopenia idiopática; policondritis; oftalmopatía de Graves; esclerosis lateral amiotrófica (ALS), síntomas asociados con ALS; cirrosis biliar primaria; ileítis; enfermedad inflamatoria intestinal crónica; enfermedad celíaca; síndrome del intestino irritable; enfermedad de Alzheimer; enfermedad asociada a priones; hígado graso; insomnio, otros trastornos del sueño, trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson, trastorno de estrés postraumático; acné; síntomas de abstinencia de cannabis; OCD; síndrome de estrés postraumático; náuseas, náuseas asociadas al tratamiento del cáncer; vómitos; emesis; cinetosis; e hipoxia-isquemia (ictus agudo).
- 60 13. La forma sólida o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en donde la enfermedad o afección se selecciona de uno o más de trastornos del sistema nervioso central, trastornos cardiovasculares, trastornos neurovasculares, trastornos neuromusculares, cánceres, trastornos
- 65

autoinmunitarios, inflamación, dolor, trastornos del sueño, trastorno de estrés postraumático, síndrome de estrés postraumático, náuseas e hipoxia-isquemia.

14. La forma sólida o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en donde la enfermedad o afección seleccionada de una o más de un tumor sólido, metástasis cancerosa, esclerosis múltiple, espasmos musculares relacionados con la esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, psicosis; epilepsia, epilepsia resistente al tratamiento, epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa, síndrome de Dravet, síndrome epiléptico asociado a infección febril (Fires) en las fases aguda y crónica, síndrome de Sturge-Weber, estado epiléptico, crisis convulsivas parciales migratorias malignas, epilepsia asociada a tumores cerebrales, crisis convulsivas causadas por epilepsia de aparición temprana, síndrome de Lennox-Gastaut; trastornos psiquiátricos, disfunción cognitiva, deterioro cognitivo en la esquizofrenia, ansiedad, depresión, trastornos bipolares, fibromialgia, hepatitis, epidermólisis ampollosa, espasticidad en enfermedades neurodegenerativas, caquexia y anorexia, hipertensión ocular en el glaucoma, trastornos del movimiento, trastornos distónicos, síndrome de Prader Willi, espasmos en el síndrome de Tourette, afectación pseudobulbar, que reduce la drogodependencia, adicción, tabaquismo, adicción a opiáceos, diabetes mellitus, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo, psoriasis, uveítis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, hipersensibilidad de tipo retardada, enfermedad de Sjogren, enfermedad tiroidea, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, sarcoidosis, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar intersticial, esclerodermia, dermatitis; iritis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, hipoacusia neurosensorial progresiva bilateral idiopática, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos, trombocitopenia idiopática, policondritis, oftalmopatía de Graves, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y síntomas asociados con ALS, cirrosis biliar primaria, ileítis, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Alzheimer, enfermedad asociada a priones, hígado graso; insomnio (aparición y mantenimiento), trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson, acné, síntomas de abstinencia de cannabis; OCD, náuseas, náuseas asociadas al tratamiento del cáncer; vómitos, emesis, cinetosis e hipoxia-isquemia (ictus agudo).
15. La forma sólida o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en uno o más de ependimoma anaplásico, DIPG, glioblastoma multiforme, de vejiga, de mama, de cabeza y cuello, de próstata, neuroendocrino, linfoma no hodgkiniano, de pulmón de células no pequeñas, colorrectal, pancreático y de ovario.

FIGURA 1

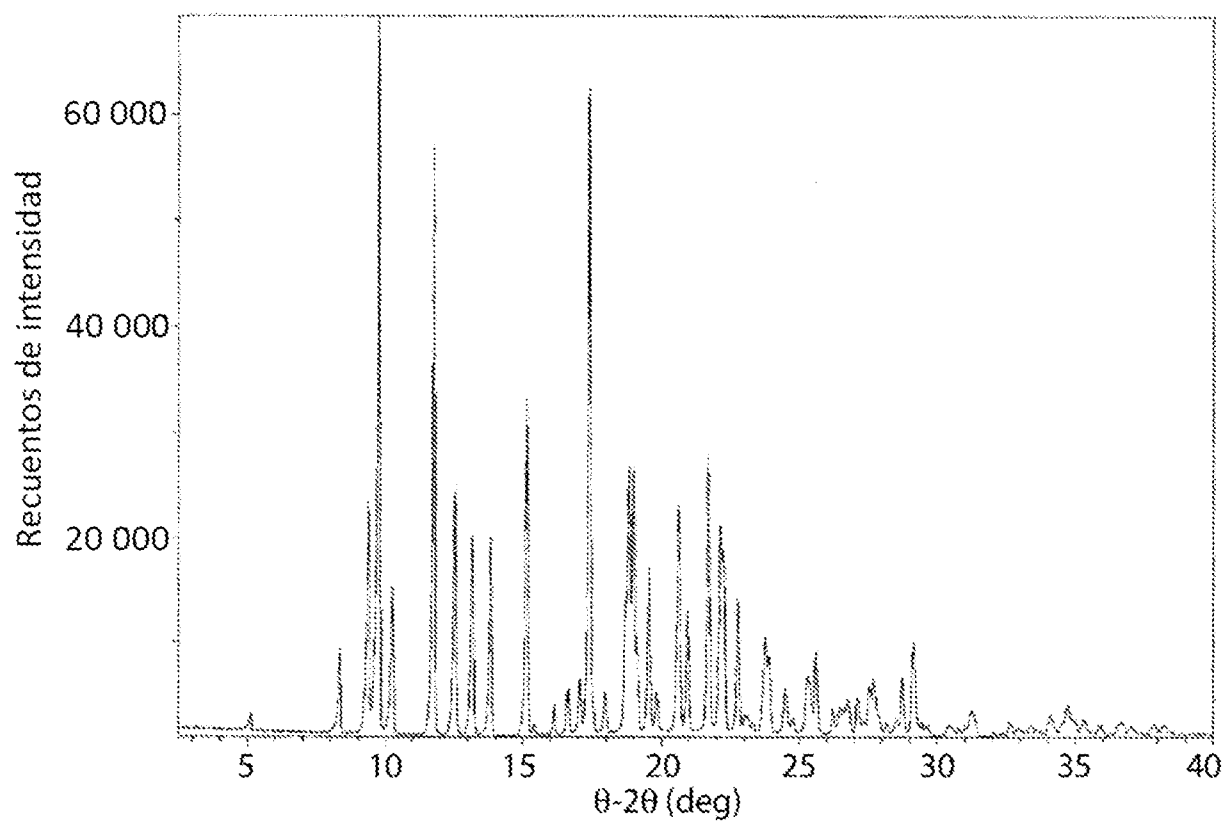


FIGURA 2

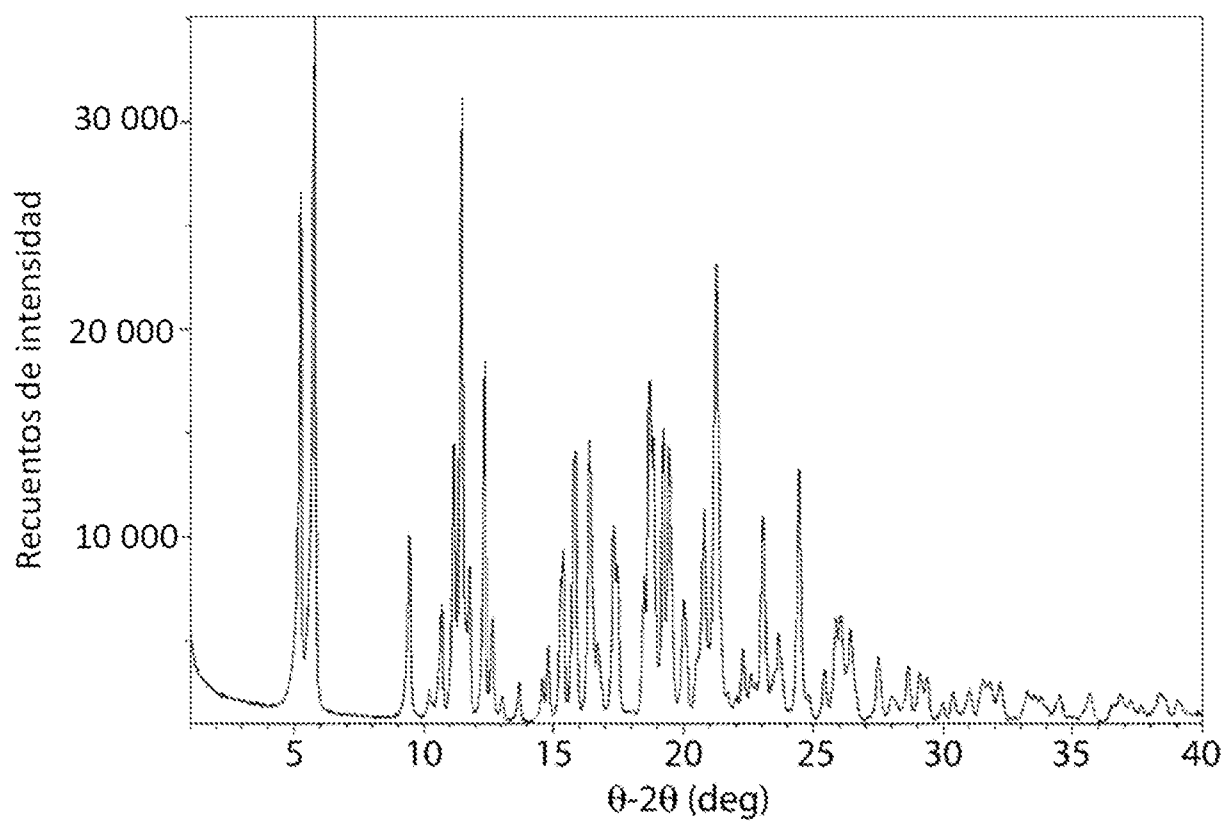


FIGURA 3

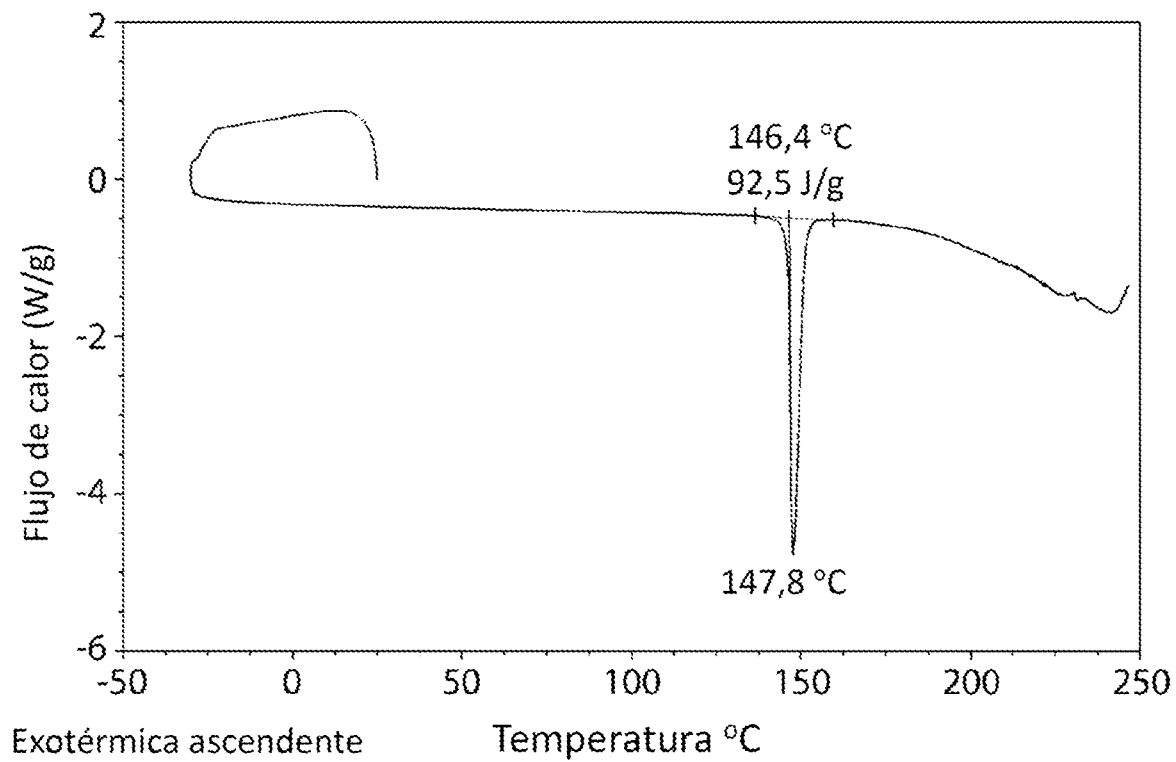


FIGURA 4

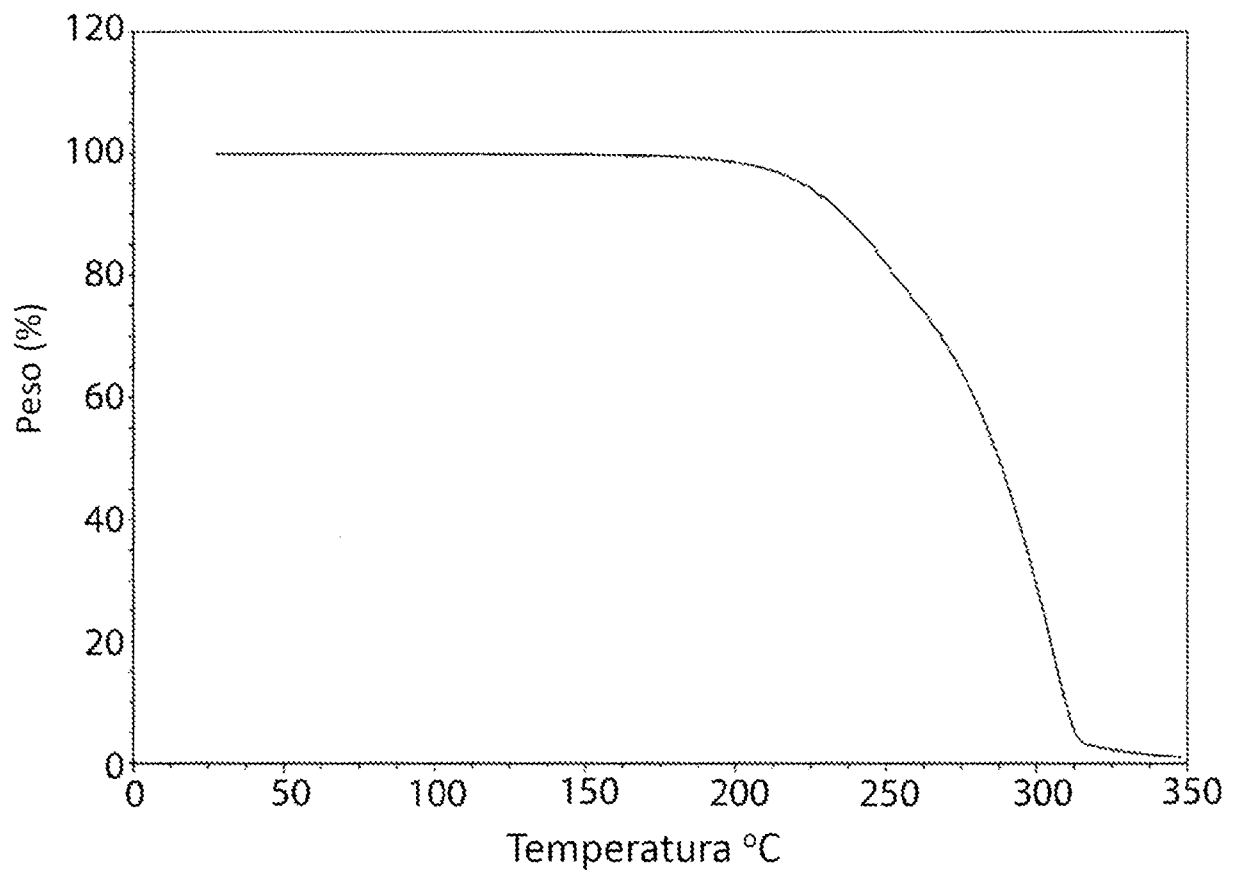


FIGURA 5

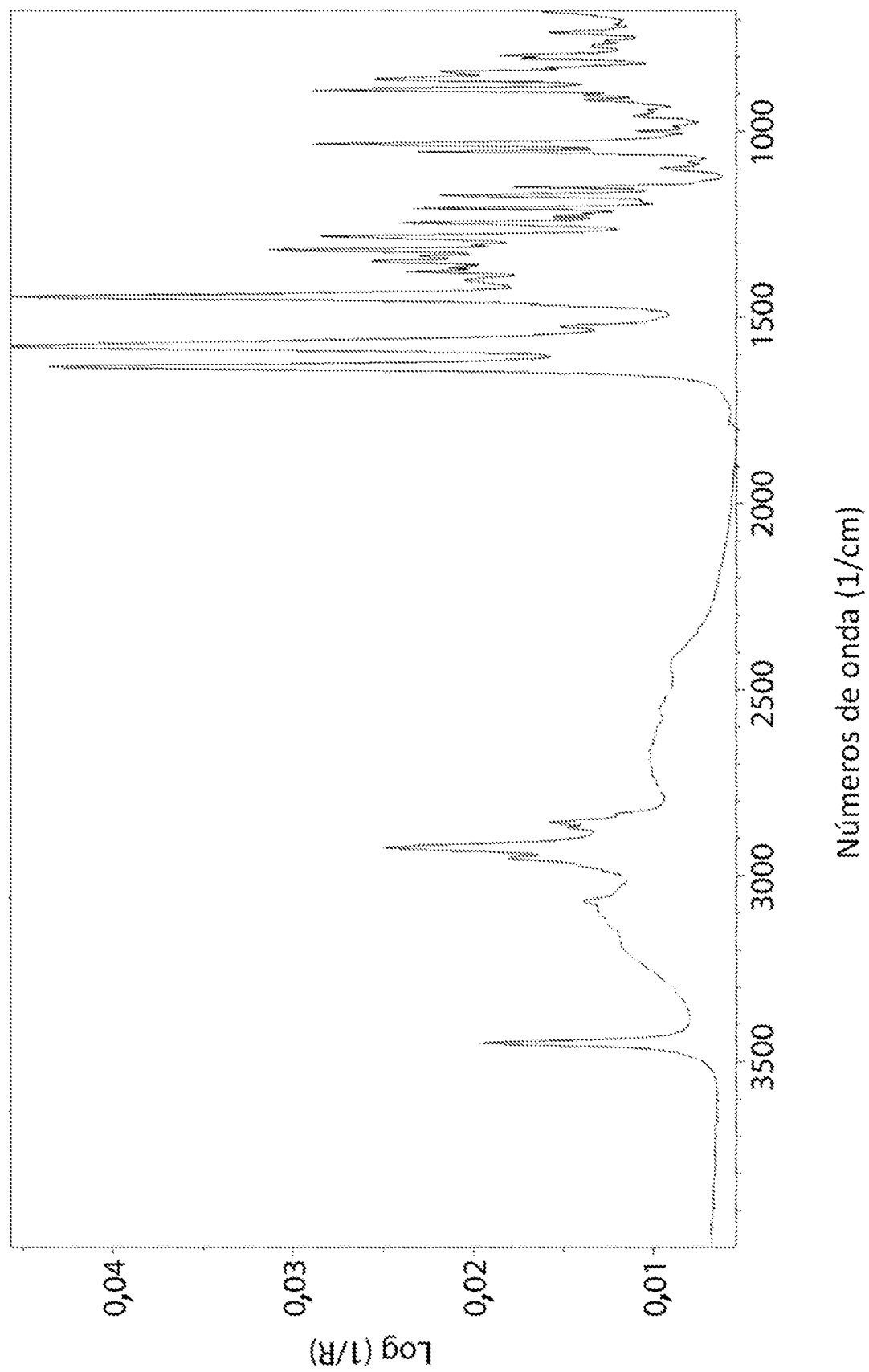


FIGURA 6

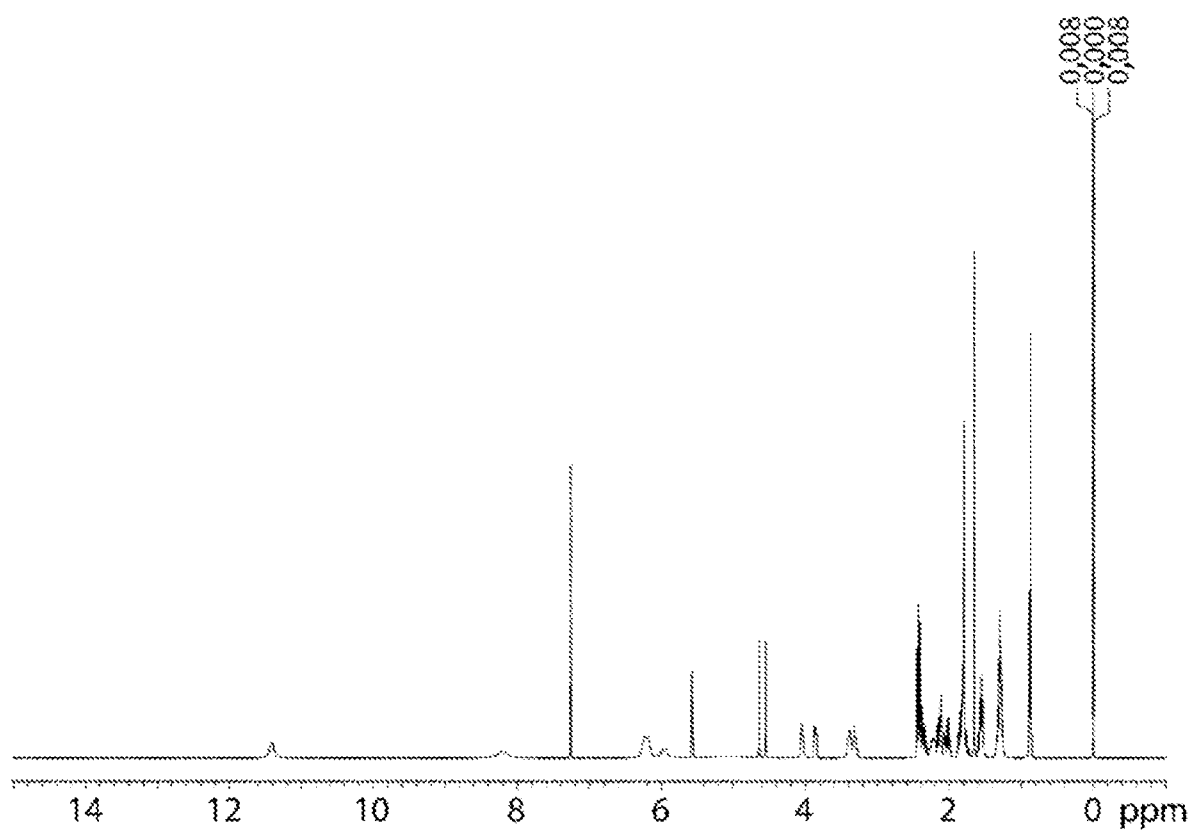


FIGURA 7

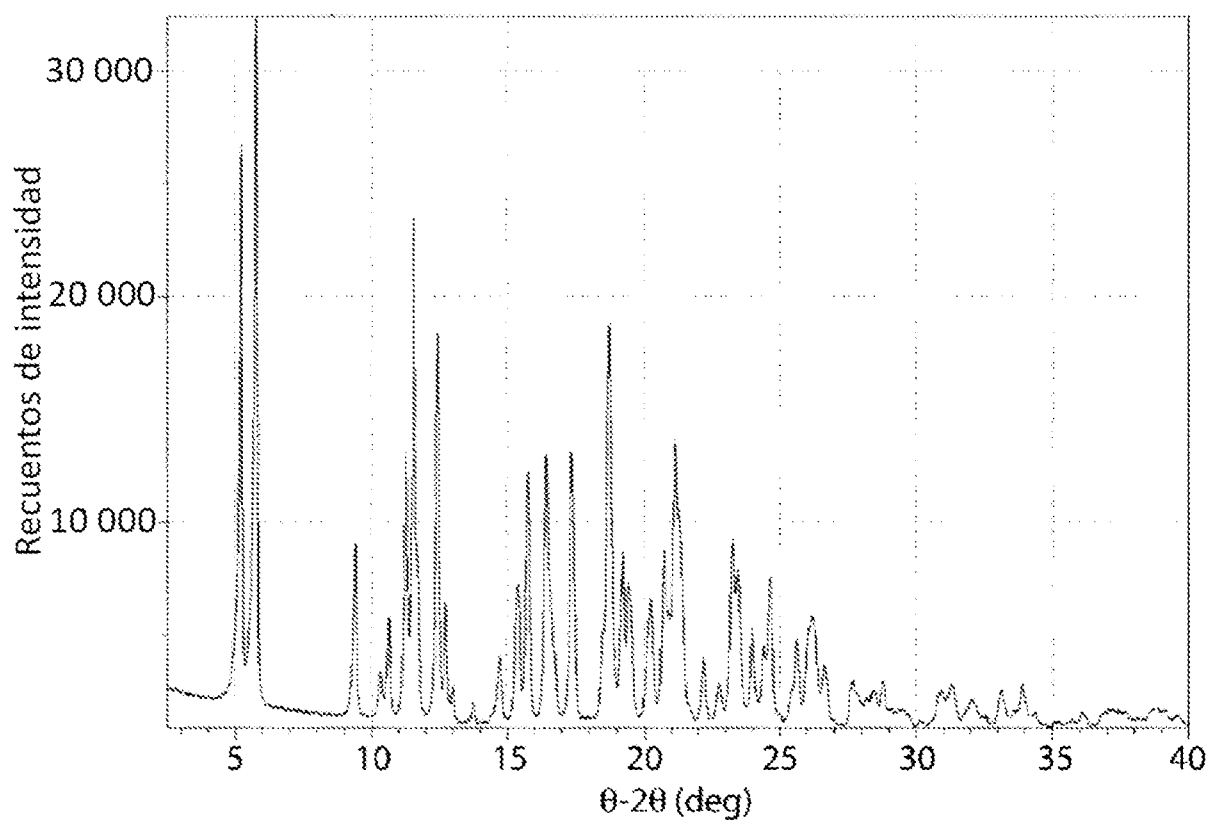


FIGURA 8

DSC

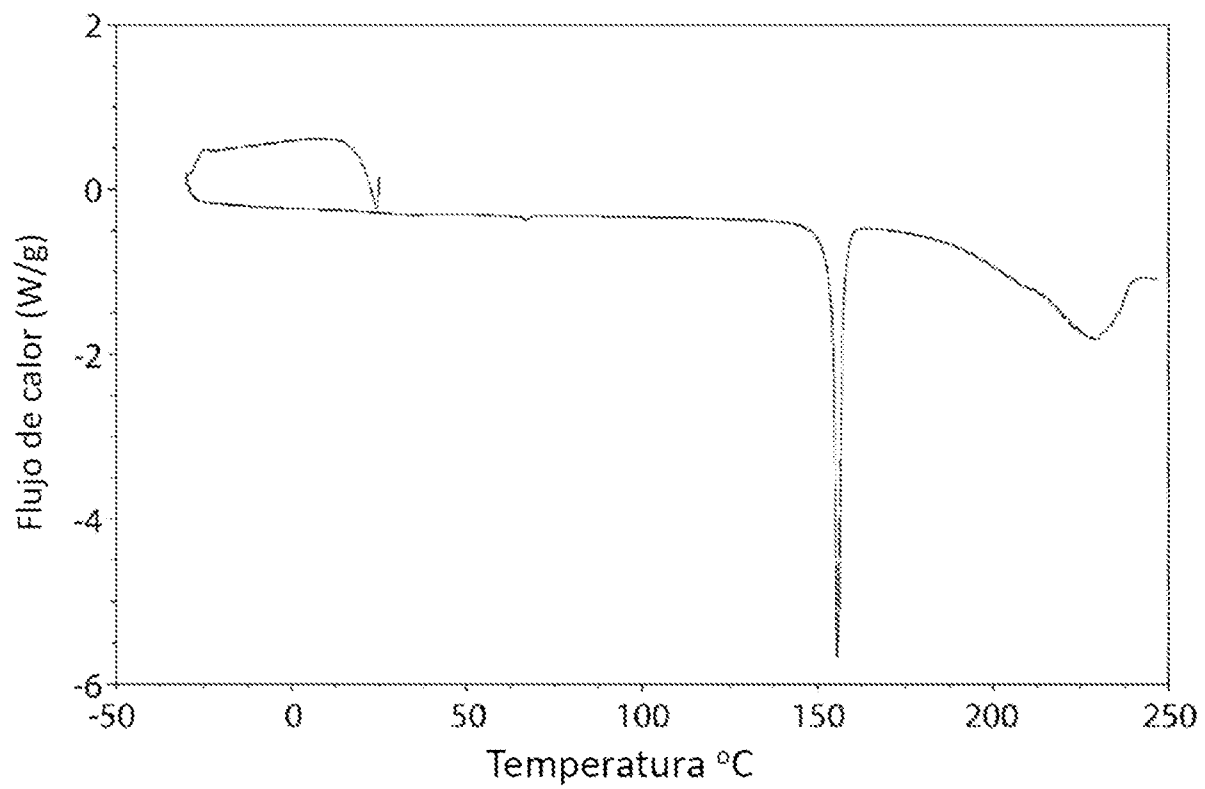


FIGURA 9

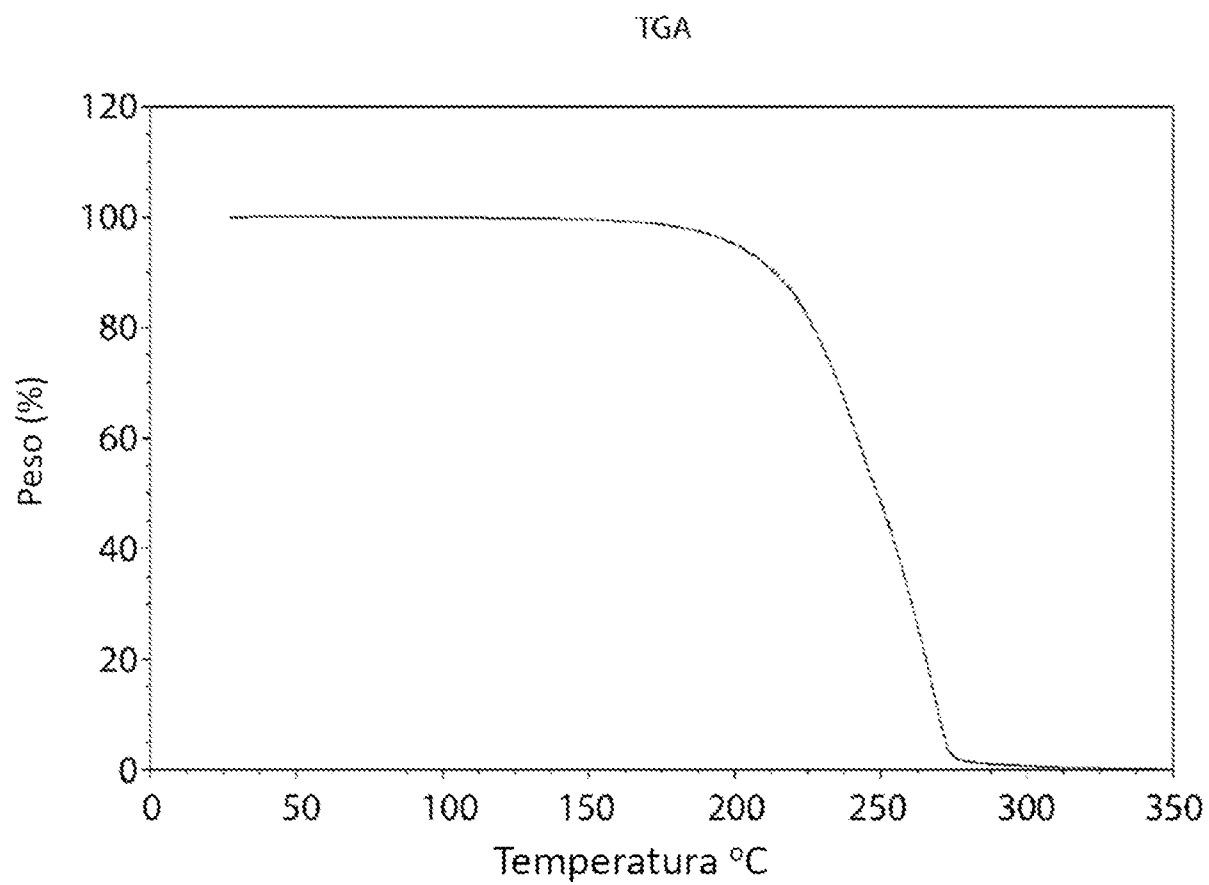


FIGURA 10

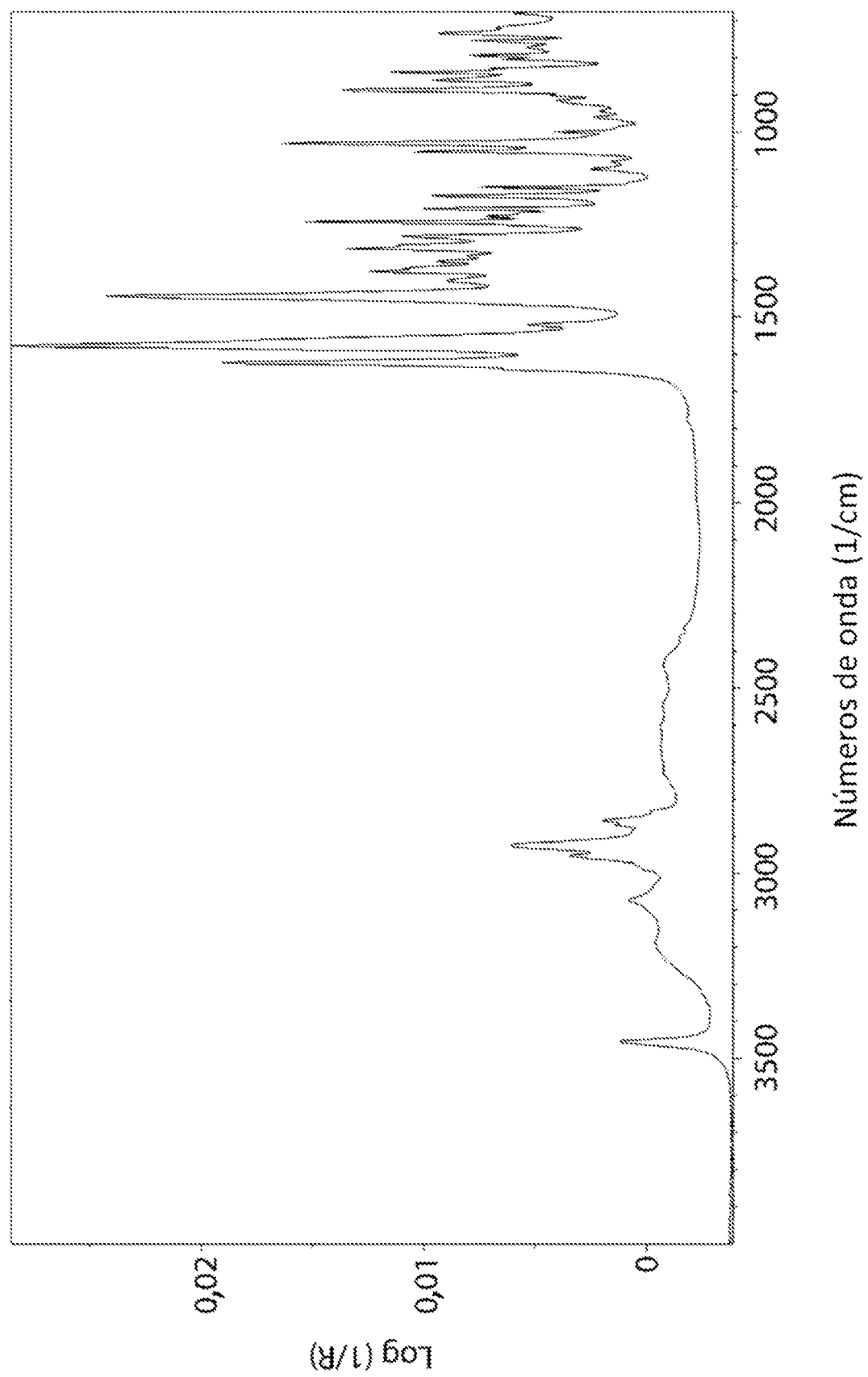


FIGURA 11

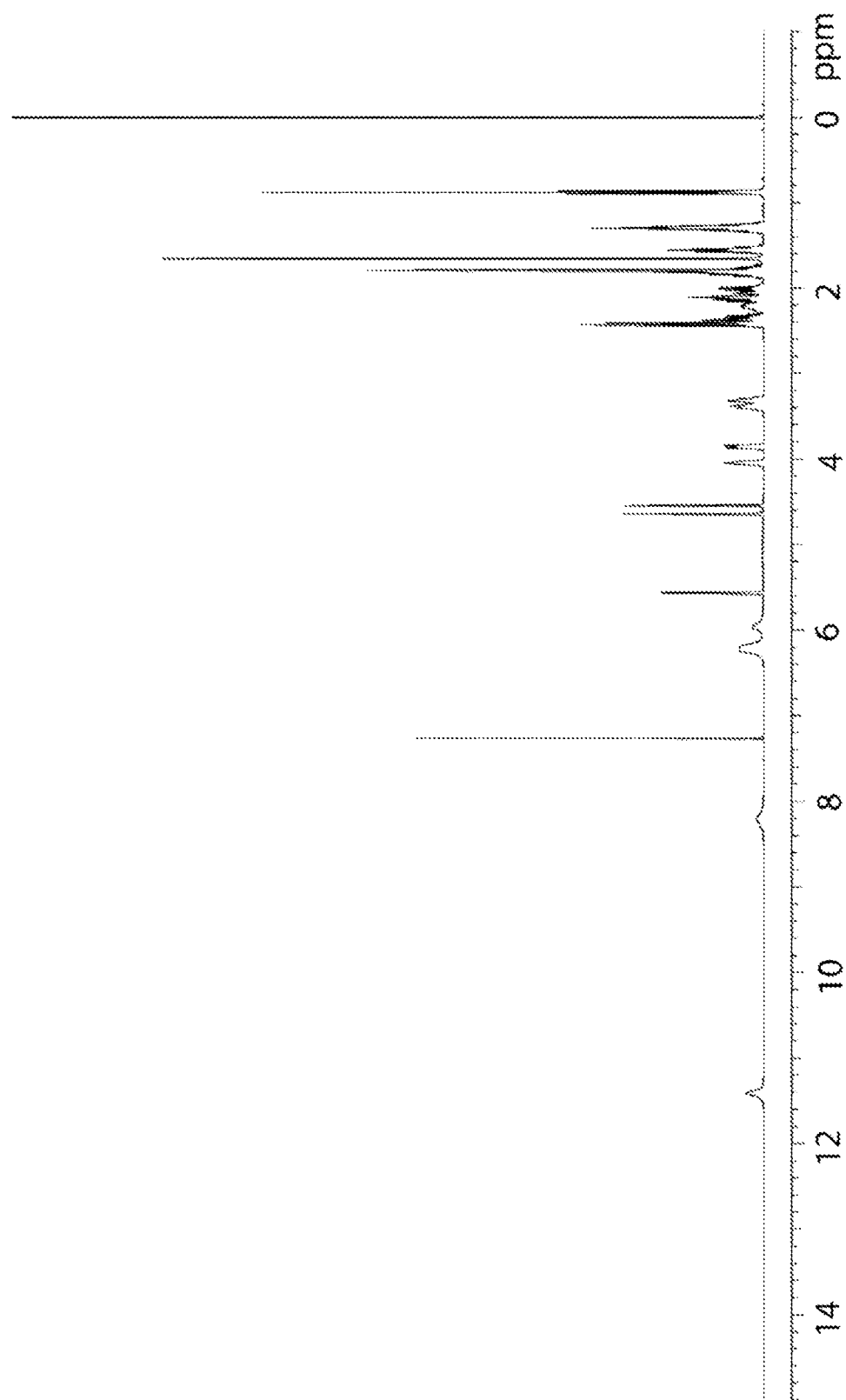


FIGURA 12

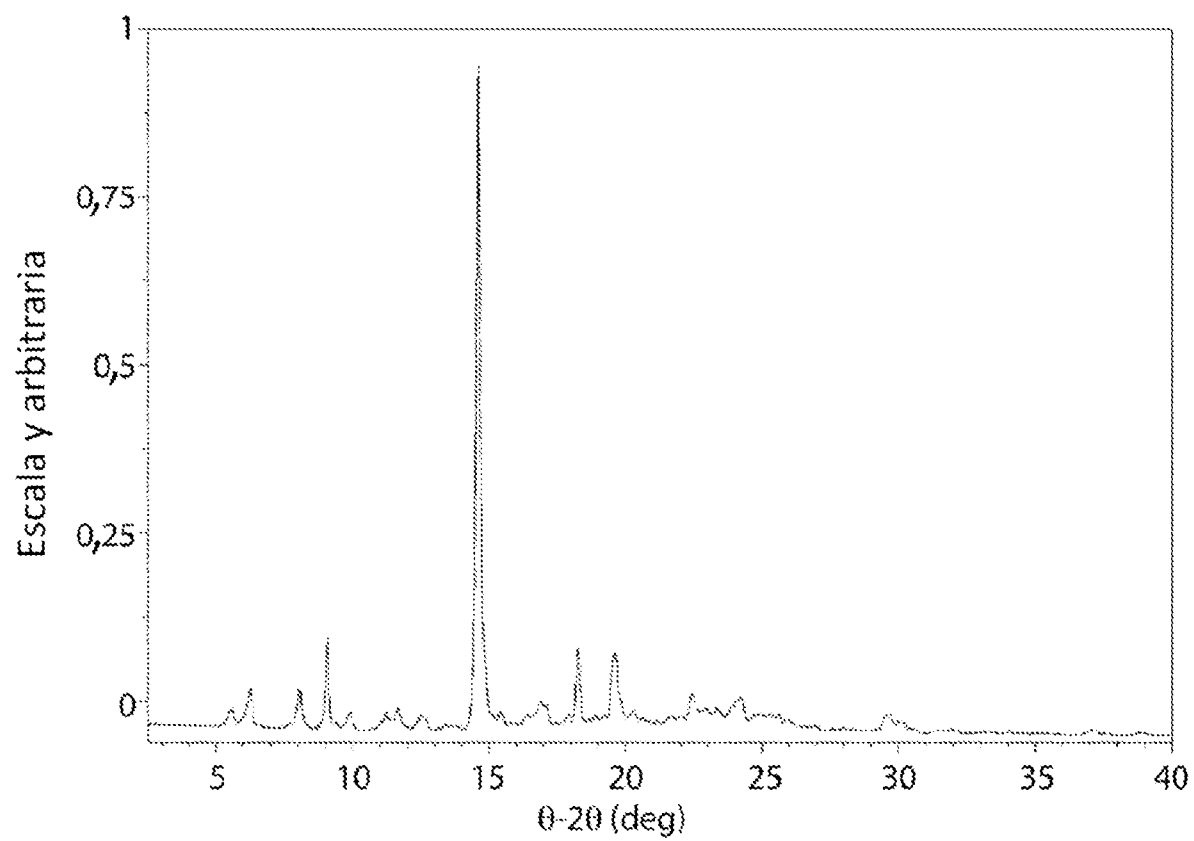


FIGURA 13

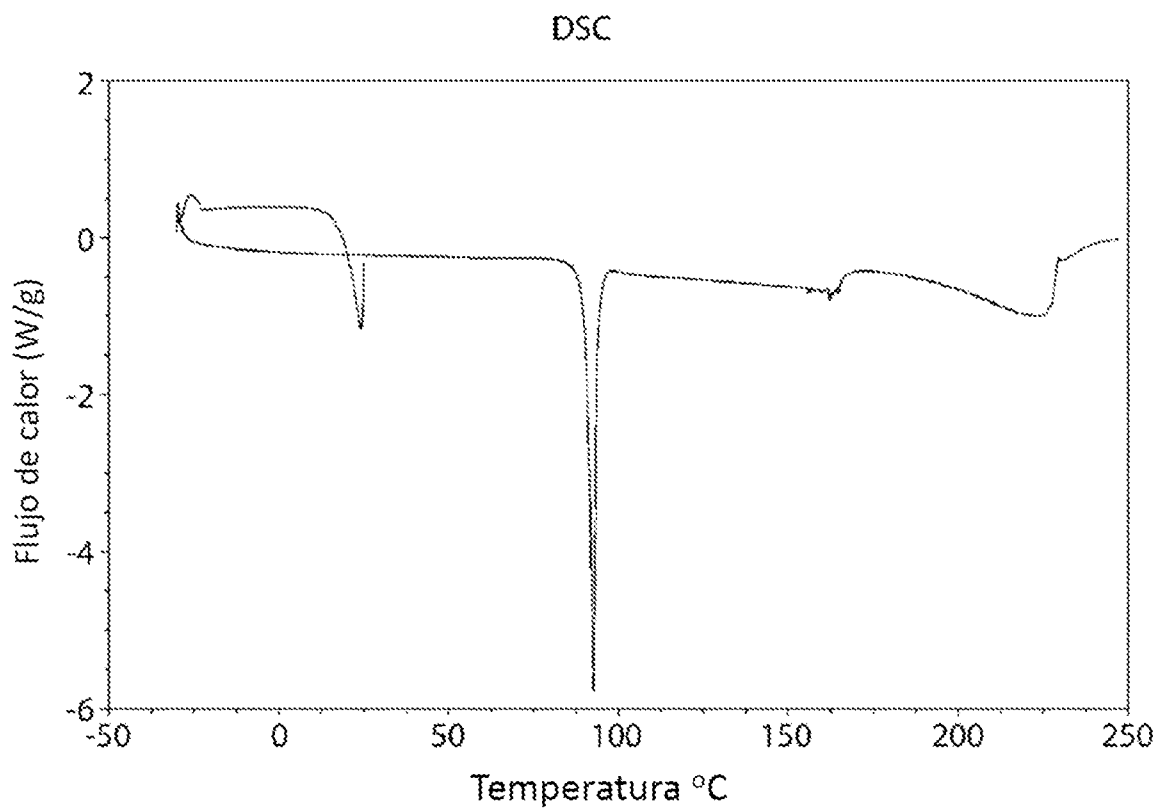


FIGURA 14

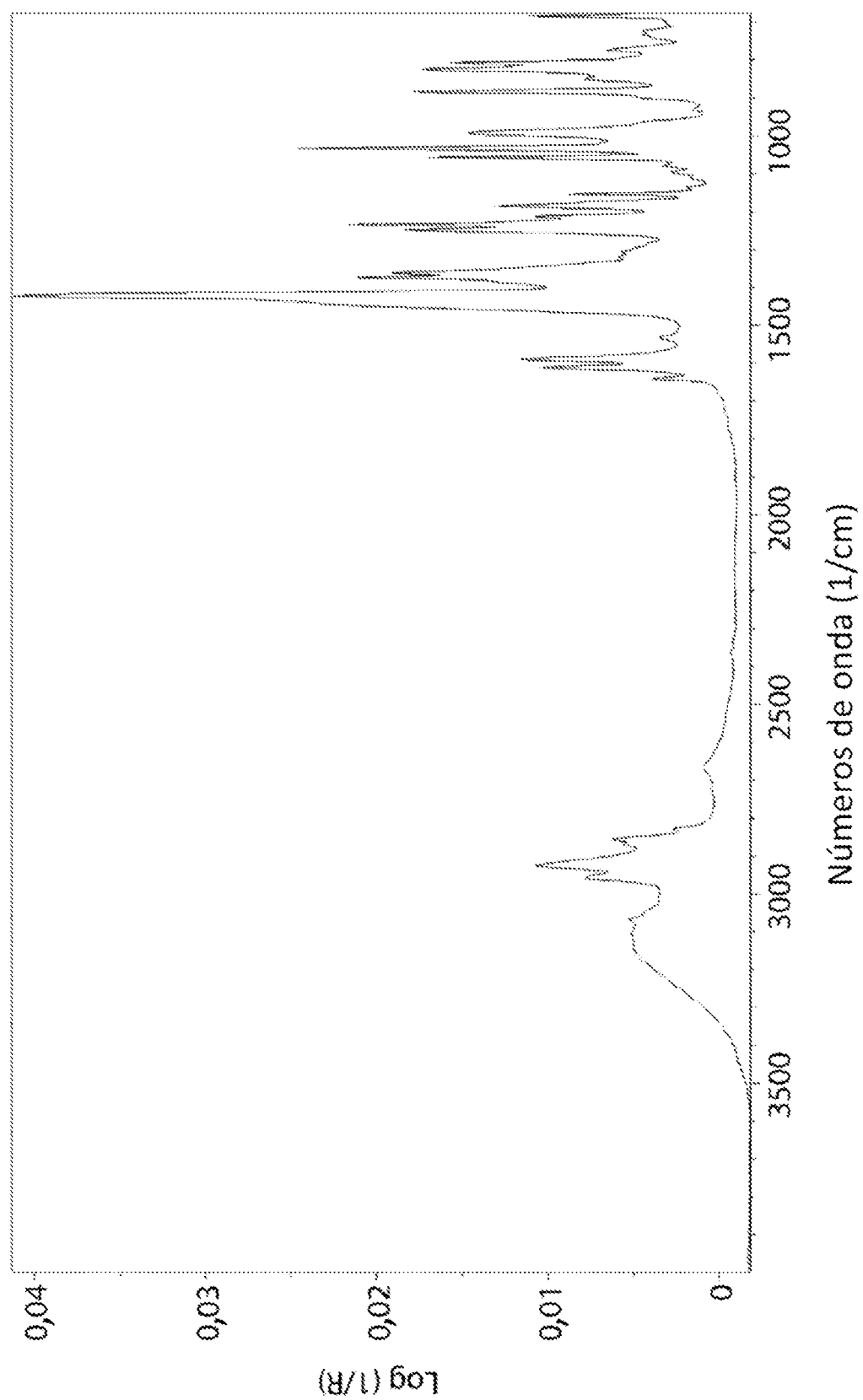


FIGURA 15

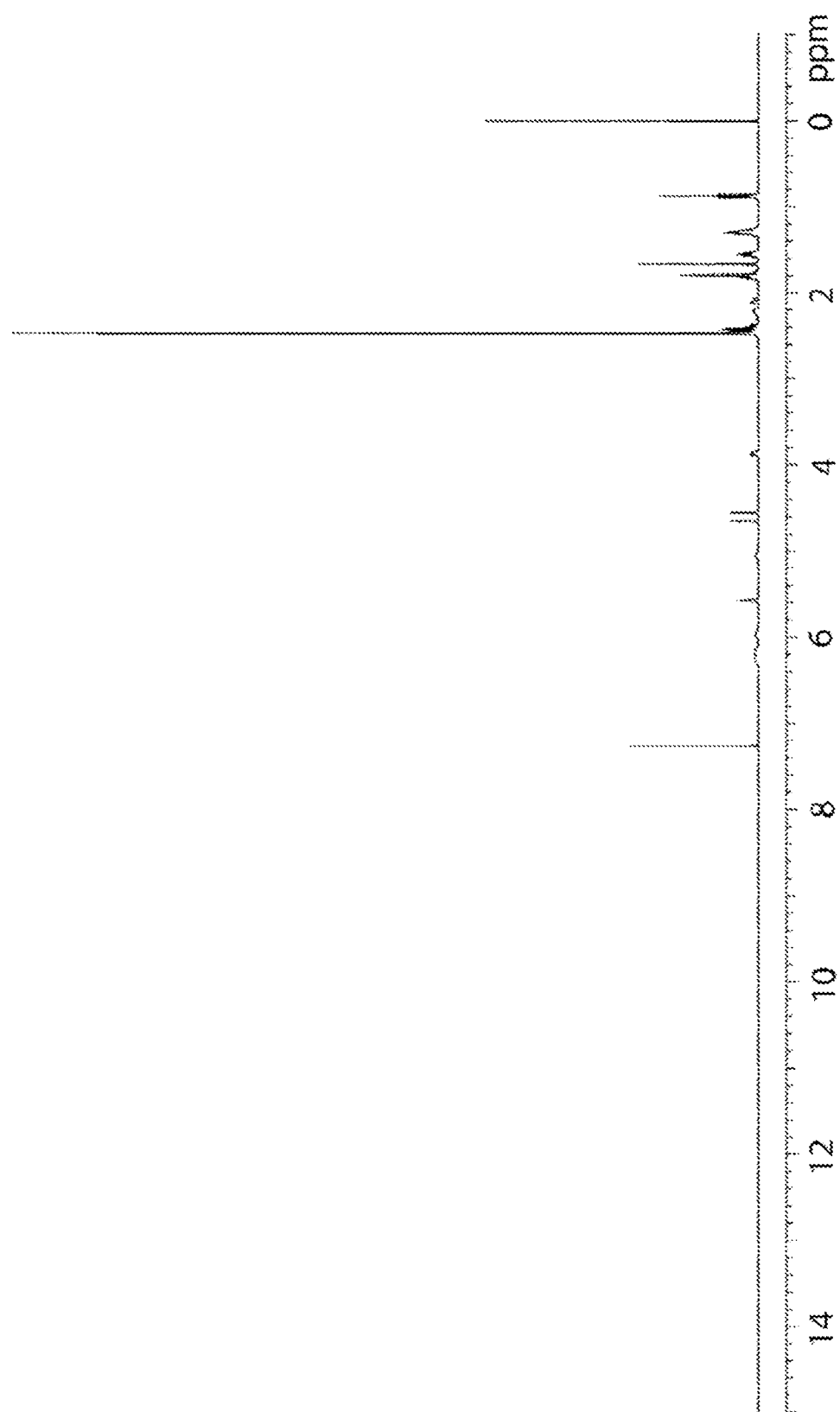


FIGURA 16

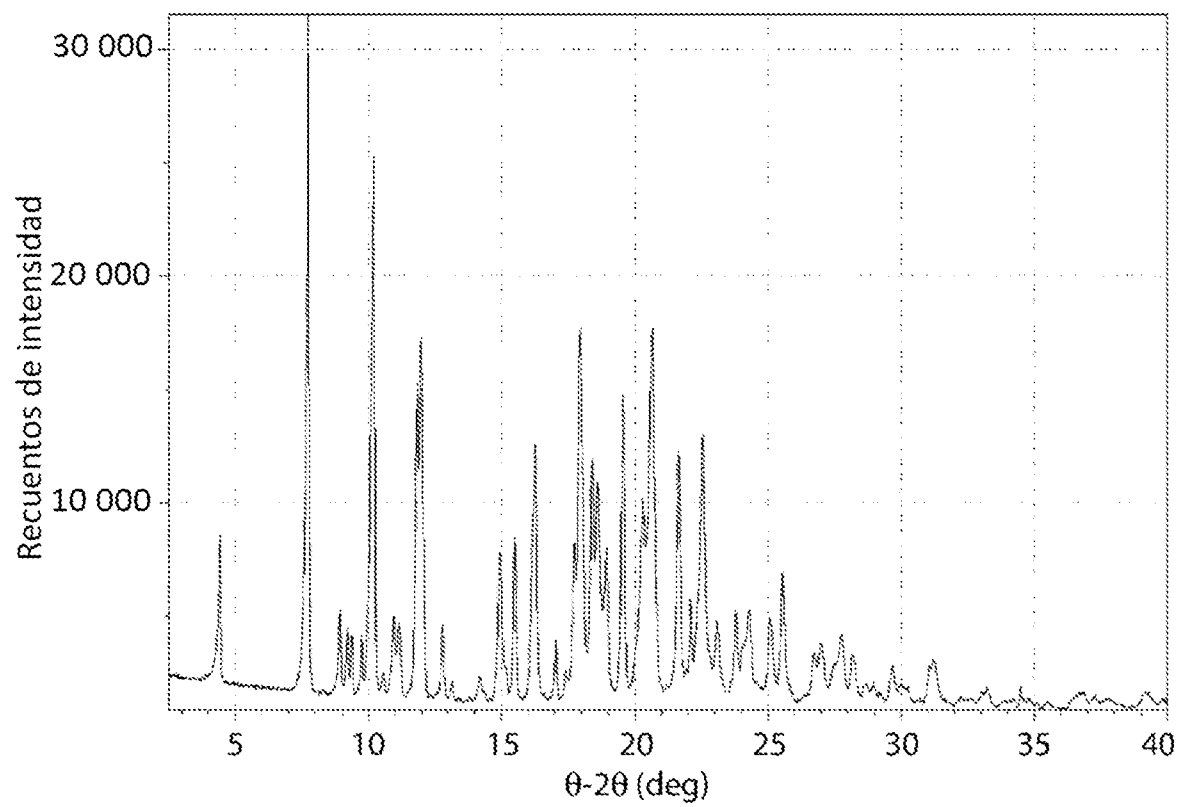


FIGURA 17

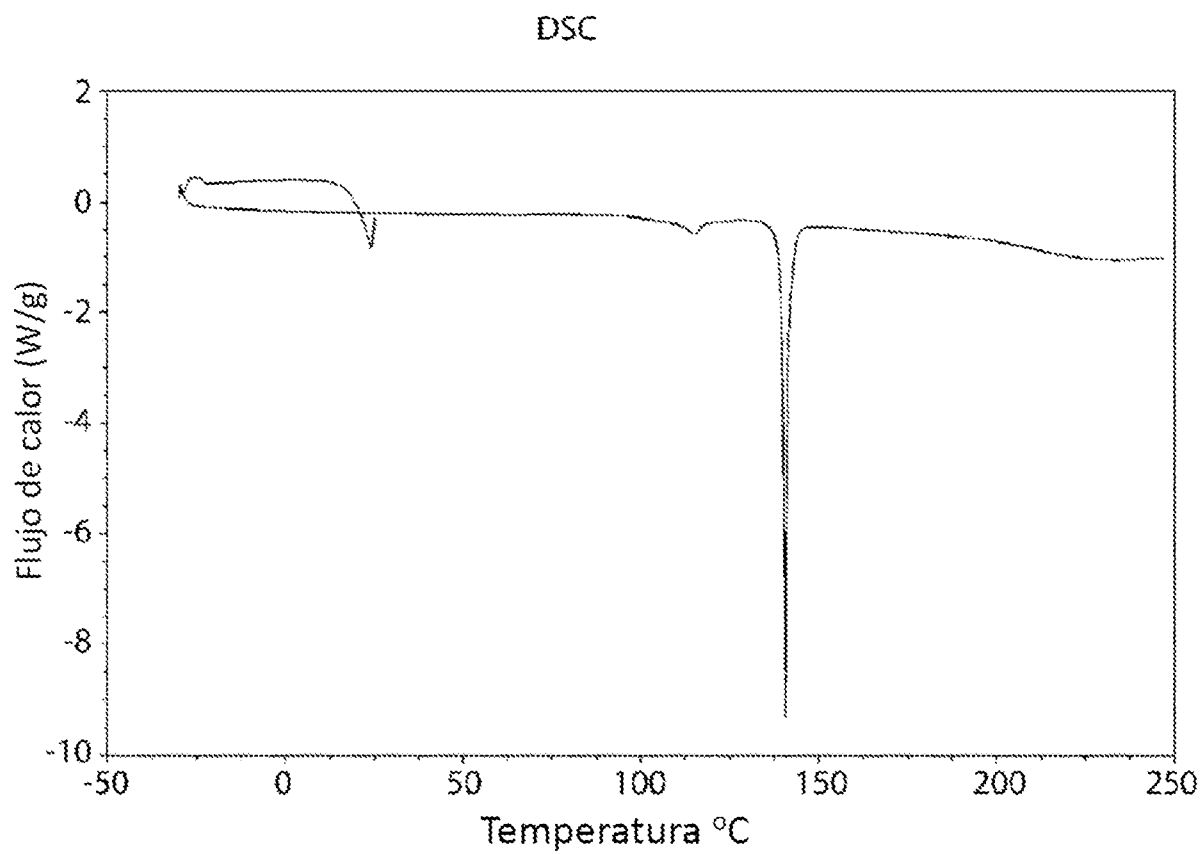


FIGURA 18

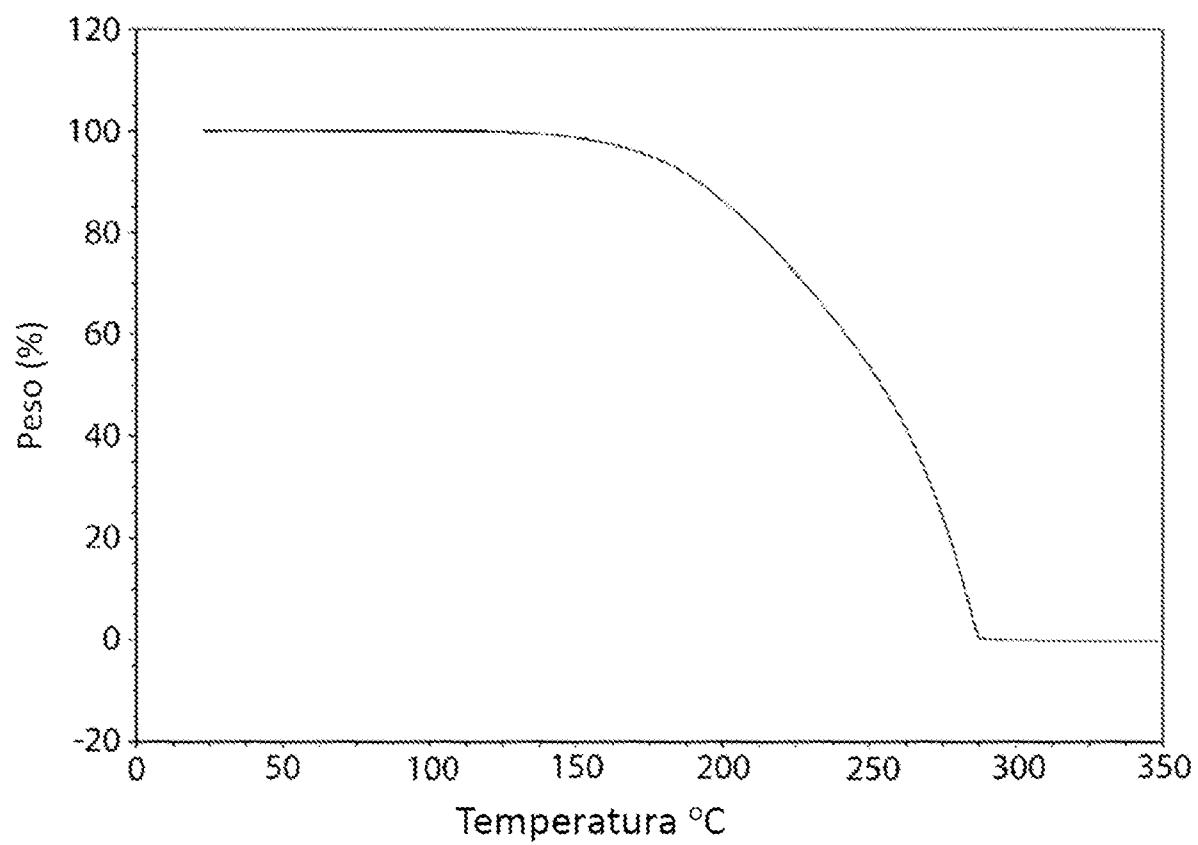


FIGURA 19

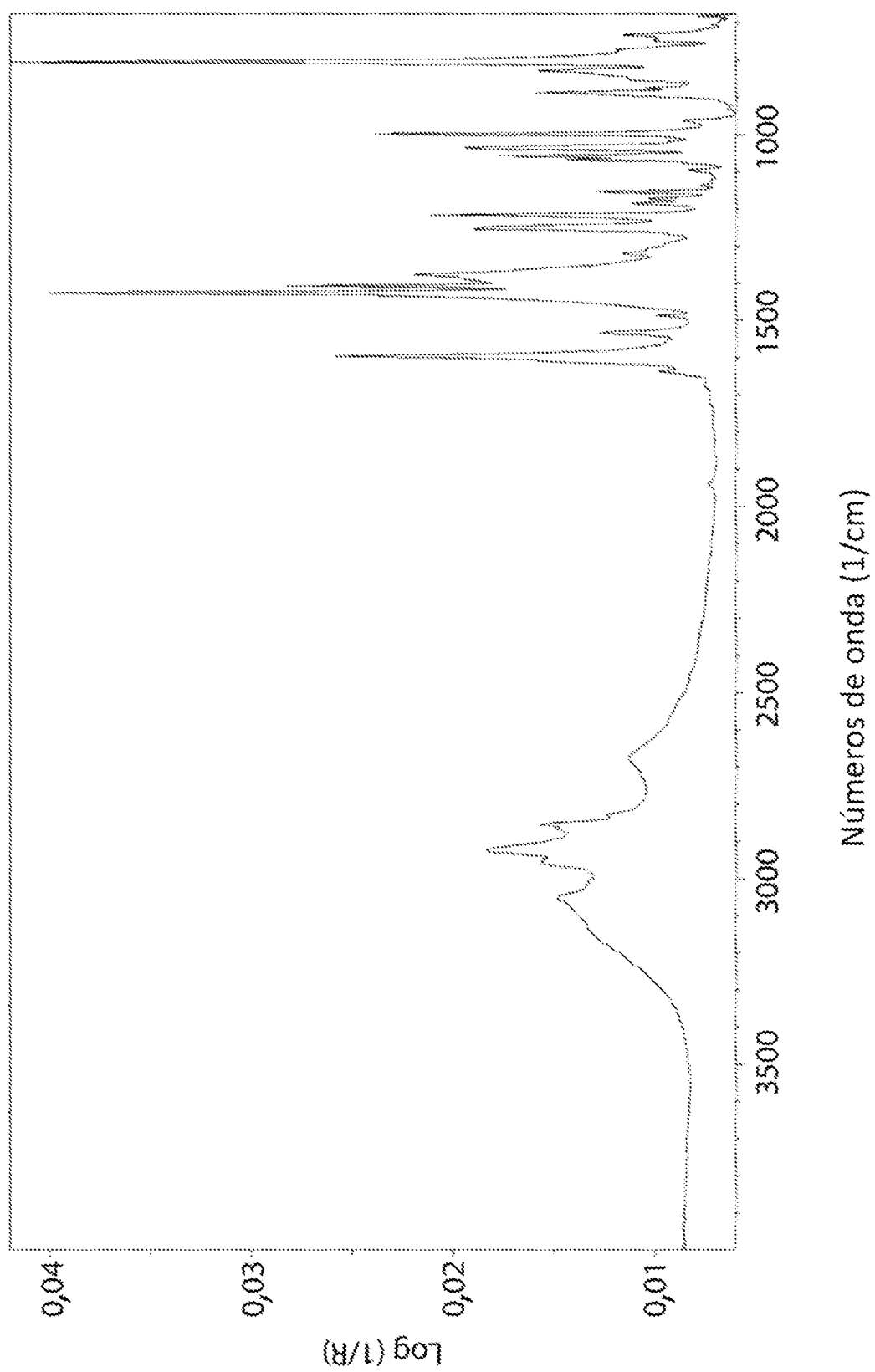


FIGURA 20

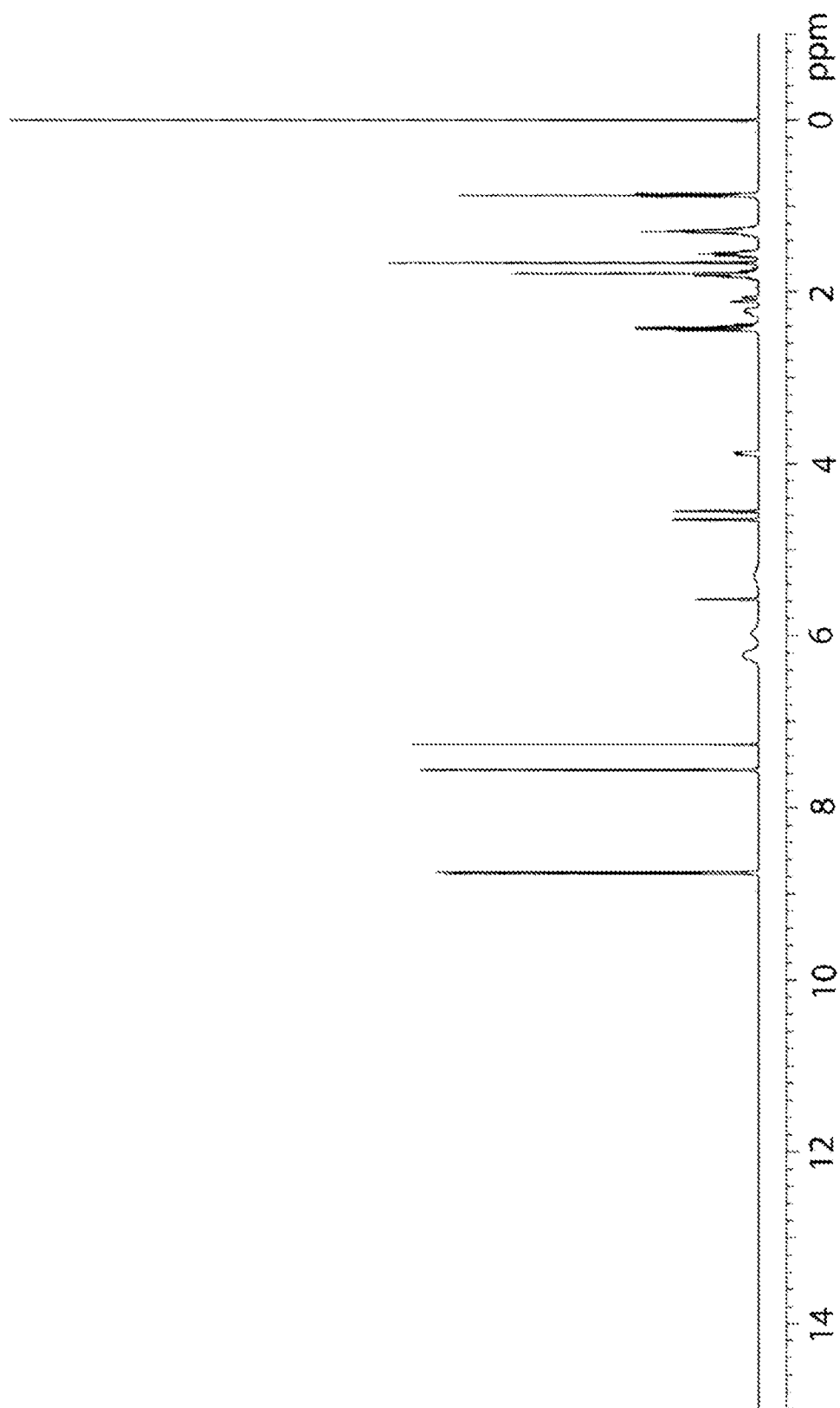


FIGURA 21

