



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 92498

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/352

A61P 29/02 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КАНАБІНОЇДНО АКТИВНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ІНГРЕДІЄНТ ДЛЯ ПОЛІПШЕНИХ ДОЗОВАНИХ ФОРМ

1

(21) a200800554
(22) 14.06.2006
(24) 10.11.2010
(86) PCT/EP2006/005761, 14.06.2006
(31) 60/691,361
(32) 16.06.2005
(33) US
(31) 60/726,509
(32) 12.10.2005
(33) US
(46) 10.11.2010, Бюл.№ 21, 2010 р.
(72) КУППЕР РОБЕРТ ДЖ., US
(73) ЄВРО-СЕЛТІК С.А., LU
(56) FAHRENHOLTZ K E ET AL: "Total synthesis of (+-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol and four of its isomers" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 89, no. 23, 8 November 1967 (1967-11-08), pages 5934-5941
US 2003/229027 A1 (EISSENS ANKO C [NL] ET AL), 11.12.2003
WO 2006/007734 A (CILAG LTD [CH]; ARSLANTAS ENVER [DE]; WEIGL ULRICH [DE]), 26.01.2006
(57) 1. Композиція, що містить транс-(\pm)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, де згадувана композиція містить кристалічний транс-(\pm)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і фармацевтично прийнятний носій.
2. Композиція за пунктом 1, що містить кристалічний транс-(\pm)- Δ^9 -тетрагідроканабінол.
3. Композиція за пунктом 1 або 2, де кристалічний транс-(\pm)- Δ^9 -тетрагідроканабінол складає принаймні 95 %, переважно принаймні 98 %, більш переважно принаймні 99 %, ще більш переважно принаймні 99,5 % і найбільш переважно принаймні 99,9 мас. % від загальної кількості канабіноїдів у згадуваній композиції.
4. Композиція за пунктом 1 або 2, де кристалічний транс-(\pm)- Δ^9 -тетрагідроканабінол складається по суті з транс-($-$)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і транс-($+$)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу.
5. Композиція за пунктом 1 або 2, де молярне співвідношення транс-($-$)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і транс-($+$)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу знаходиться у межах діапазону від приблизно 0,8:1,2 до прибли-

2

зно 1,2:0,8, переважно в межах діапазону від приблизно 0,9:1,1 до приблизно 1,1:0,9, більш переважно від приблизно 0,95:1,05 до приблизно 1,05:0,95 і найбільш переважно приблизно 1:1.

6. Композиція за пунктом 1 або 2, де кристалічний транс-(\pm)- Δ^9 -тетрагідроканабінол одержаний способом, що включає:

I) кристалізацію транс-($-$)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і транс-($+$)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу із першої композиції, що містить транс-($-$)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, транс-($+$)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і неполярний органічний розчинник, з одержанням кристалічного транс-(\pm)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, де перша композиція отримана шляхом:

(a) утворення двофазної композиції, яка включає (i) першу органічну фазу і (ii) спиртово-каустичну фазу, що містить транс-($-$)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і транс-($+$)- Δ^9 -тетрагідроканабінол;

(b) відокремлення транс-($-$)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і транс-($+$)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу від спиртово-каустичної фази; і

(c) взаємодії транс-($-$)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і транс-($+$)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу із стадії (b) з неполярним органічним розчинником з утворенням першої композиції; або

II) кристалізацію транс-($-$)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і транс-($+$)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу із першої композиції, що містить транс-($-$)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, транс-($+$)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і неполярний органічний розчинник, з одержанням кристалічного транс-(\pm)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, де перша композиція одержана шляхом:

(a) утворення двофазної композиції, яка включає (i) першу органічну фазу і (ii) спиртово-каустичну фазу, що містить транс-($-$)- Δ^9 -тетрагідроканабінол;

(b) відокремлення транс-($-$)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу від спиртово-каустичної фази; і

(c) взаємодії транс-($-$)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу із стадії (b) з транс-($+$)- Δ^9 -тетрагідроканабінолом і

(13) C2

(11) 92498

(19) UA

неполярним органічним розчинником з утворенням першої композиції; або

III) кристалізацію транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу із першої композиції, що містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і неполярний органічний розчинник, з одержанням кристалічного транс-(\pm)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, де перша композиція одержана шляхом:

(a) утворення двофазної композиції, що містить (i) першу органічну фазу і (ii) спиртово-каустичну фазу, що містить транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол;

(b) відокремлення транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу від спиртово-каустичної фази; і

(c) взаємодію транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу із стадії (b) з транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолом і неполярним органічним розчинником з утворенням першої композиції; або

IV) кристалізацію транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу із першої органічної композиції, що містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і неполярний органічний розчинник, з одержанням кристалічного транс-(\pm)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, де перша органічна композиція одержана шляхом:

(a) утворення першої двофазної композиції, що містить (i) першу органічну фазу і (ii) спиртово-каустичну фазу, яка містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол;

(b) відокремлення спиртово-каустичної фази від першої органічної фази;

(c) взаємодії відокремленої спиртово-каустичної фази з кислотою з одержанням обробленої кислотою спиртової фази, яка містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол;

(d) утворення другої двофазної композиції, що містить (i) оброблену кислотою спиртову фазу зі стадії (c) і (ii) другу органічну фазу;

(e) відокремлення другої органічної фази стадії (d), яка містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол; і

(f) взаємодії відокремленої другої органічної фази зі стадії (e) з неполярним органічним розчинником з утворенням першої органічної композиції; або

V) кристалізацію транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу із другої органічної композиції, що містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і неполярний органічний розчинник, з одержанням кристалічного транс-(\pm)- Δ^9 -

тетрагідроканабінолу, де друга органічна композиція одержана шляхом:

(a) утворення першої двофазної композиції, що містить (i) першу органічну фазу і (ii) спиртово-каустичну фазу, що містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол;

(b) відокремлення спиртово-каустичної фази від першої органічної фази;

(c) взаємодії відокремленої спиртово-каустичної фази з кислотою з одержанням обробленої кислотою спиртової фази, що містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол;

(d) утворення другої двофазної композиції, що містить оброблену кислотою спиртову фазу зі стадії (c) і другу органічну фазу;

(e) відокремлення другої органічної фази із стадії (d), що містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол; і

(f) взаємодії відокремленої другої органічної фази стадії (e) з транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінолом і неполярним органічним розчинником з утворенням другої органічної композиції; або

VI) кристалізацію транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу із другої органічної композиції, що містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і неполярний органічний розчинник, з одержанням кристалічного транс-(\pm)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, де друга органічна композиція одержана шляхом:

(a) утворення першої двофазної композиції, що містить (i) першу органічну фазу і (ii) спиртово-каустичну фазу, що містить транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол;

(b) відокремлення спиртово-каустичної фази від першої органічної фази;

(c) взаємодії відокремленої спиртово-каустичної фази з кислотою з одержанням обробленої кислотою спиртової фази, яка містить транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол;

(d) утворення другої двофазної композиції, що містить оброблену кислотою спиртову фазу зі стадії (c) і другу органічну фазу;

(e) відокремлення другої органічної фази із стадії (d), що містить транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол; і

(f) взаємодії відокремленої другої органічної фази зі стадії (e) з транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолом і неполярним органічним розчинником з утворенням другої органічної композиції.

7. Композиція за пунктом 1 або 2, де кристалічний транс-(\pm)- Δ^9 -тетрагідроканабінол характеризується даними дифракційної рентгенограми порошку, які є частково або повністю еквівалентні наведеним в приведений далі таблиці

Таблиця

Положення [°2 тета]	Максимум (значення)	FWHM [°2 тета]	D-інтервал [Å]	Відносна інтенсивність [%]
6,6692	19498,80	0,1937	13,24282	100,00
7,5065	371,92	0,2442	11,76756	1,91
8,2160	6175,19	0,2022	10,75285	31,67
10,0639	452,67	0,1833	8,78223	2,32
12,0785	2719,63	0,2648	7,32158	13,95
12,5994	3096,56	0,1849	7,01999	15,88
13,4115	1526,84	0,1946	6,59672	7,83
15,7538	3687,75	0,2438	5,62076	18,91
16,7992	3184,87	0,2996	5,27328	16,33
16,9469	3842,66	0,1379	5,22765	19,71
18,1358	824,73	0,2900	4,88753	4,23
18,3638	838,84	0,1931	4,82737	4,30
18,9889	1149,05	0,3438	4,66985	5,89
19,4280	1481,36	0,2117	4,56526	7,60
20,3297	5867,26	0,2421	4,36478	30,09
21,3925	2243,64	0,2405	4,15027	11,51
22,6319	891,49	0,2973	3,92572	4,57
23,1056	549,17	0,2055	3,84628	2,82
23,7747	914,98	0,2504	3,73952	4,69
24,8661	800,07	0,3940	3,57782	4,10
25,6949	264,12	0,2130	3,46427	1,35
26,8305	79,60	0,2079	3,32016	0,41
27,4632	144,77	0,2812	3,24509	0,74
28,6526	365,56	0,3754	3,11303	1,87
31,5552	296,56	0,3828	2,83298	1,52
33,7001	78,62	0,0830	2,65741	0,40
34,1623	86,35	0,4055	2,62251	0,44

8. Дозована форма, що містить терапевтично ефективну кількість композиції за пунктом 1 або пунктом 2.

9. Дозована форма за пунктом 8, де кристалічний транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінол складає принаймні 95 %, переважно принаймні 98 %, більш переважно принаймні 99 %, ще більш переважно принаймні 99,5 % і найбільш переважно принаймні 99,9 мас. % від загальної кількості канабіноїдів у згадуваній композиції.

10. Дозована форма за пунктом 8, де кристалічний транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінол складається по суті з транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу і транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу.

11. Дозована форма за пунктом 8, де молярне співвідношення транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу до транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу знаходиться у межах діапазону від приблизно 0,8:1,2 до приблизно 1,2:0,8, переважно в межах діапазону від приблизно 0,9:1,1 до приблизно 1,1:0,9, більш переважно від приблизно 0,95:1,05 до приблизно 1,05:0,95 і найбільш переважно приблизно 1:1.

12. Дозована форма за пунктом 8, де згадувана кількість кристалічного транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу знаходиться у межах діапазону від приблизно 0,1 мг до приблизно 100 мг, переважно в межах діапазону від приблизно 0,5 мг до приблизно 75 мг, більш переважно від приблизно 2 мг до приблизно 50 мг і найбільш переважно від приблизно 5 мг до приблизно 25 мг.

13. Дозована форма за пунктом 8, де згадувана кількість кристалічного транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу складає приблизно 80 мг, приблизно 40 мг, приблизно 20 мг, приблизно 10 мг або приблизно 5 мг.

14. Дозована форма за пунктом 8, де кристалічний транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінол одержаний способом, що включає:

I) кристалізацію транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу і транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу із першої композиції, що містить транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінол, транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінол і неполярний органічний розчинник, з одержанням кристалічного транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу, де перша композиція отримана шляхом:

(а) утворення двофазної композиції, яка включає (i) першу органічну фазу і (ii) спиртово-каустичну фазу, що містить транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінол і транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінол;

(b) відокремлення транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу і транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу від спиртово-каустичної фази; і

(c) взаємодії транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу і транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу зі стадії (b) з неполярним органічним розчинником з утворенням першої композиції; або

II) кристалізацію транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу і транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу із першої ком-

позичії, що містить транс(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і неполярний органічний розчинник, з одержанням кристалічного транс-(\pm)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, де перша композиція одержана шляхом:

(а) утворення двофазної композиції, яка включає
(і) першу органічну фазу і (ii) спиртово-каустичну фазу, що містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол;
(b) відокремлення транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу від спиртово-каустичної фази; і

(с) взаємодії транс(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу зі стадії (b) з транс(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінолом і неполярним органічним розчинником з утворенням першої композиції; або

III) кристалізацію транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу із першої композиції, що містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і неполярний органічний розчинник, з одержанням кристалічного транс-(\pm)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, де перша композиція одержана шляхом:

(а) утворення двофазної композиції, що містить (i) першу органічну фазу і (ii) спиртово-каустичну фазу, що містить транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол;

(b) відокремлення транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу від спиртово-каустичної фази; і

(с) взаємодію транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу зі стадії (b) з транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабіолом і неполярним органічним розчинником з утворенням першої композиції; або

IV) кристалізацію транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу із першої органічної композиції, що містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і неполярний органічний розчинник, з одержанням кристалічного транс-(\pm)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, де перша органічна композиція одержана шляхом:

(а) утворення першої двофазної композиції, що містить (i) першу органічну фазу і (ii) спиртово-каустичну фазу, яка містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол;

(b) відокремлення спиртово-каустичної фази від першої органічної фази;

(с) взаємодії відокремленої спиртово-каустичної фази з кислотою з одержанням обробленої кислотою спиртової фази, яка містить транс(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і транс(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол;

(d) утворення другої двофазної композиції, що містить (i) оброблену кислотою спиртову фазу зі стадії (c) і (ii) другу органічну фазу;

(e) відокремлення другої органічної фази стадії (d), яка містить транс(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і транс(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол; і

(f) взаємодії відокремленої другої органічної фази зі стадії (e) з неполярним органічним розчинником з утворенням першої органічної композиції; або

V) кристалізацію транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу із другої органічної композиції, що містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, транс-(+)- Δ^9 -

тетрагідроканабінол і неполярний органічний розчинник, з одержанням кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, де друга органічна композиція одержана шляхом:

(а) утворення першої двофазної композиції, що містить (i) першу органічну фазу і (ii) спиртовокрастичну фазу, що містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол;

(b) відокремлення спиртово-каустичної фази від першої органічної фази;

(с) взаємодії відокремленої спиртово-каустичної фази з кислотою з одержанням обробленої кислотою спиртової фази, що містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол;

(d) утворення другої двофазної композиції, що містить оброблену кислотою спиртову фазу зі стадії (c) і другу органічну фазу;

(d), що містить транс(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол; і

(f) взаємодії відокремленої другої органічної фази стадії (e) з транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінолом і неполярним органічним розчинником з утворенням другої органічної композиції; або

VI) кристалізацію транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу із другої органічної композиції, що містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і неполярний органічний розчинник, з одержанням кристалічного транс-(\pm)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, де друга органічна композиція одержана шляхом:

(а) утворення першої двофазної композиції, що містить (i) першу органічну фазу і (ii) спиртово-каустичну фазу, що містить транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол;

(b) відокремлення спиртово-каустичної фази від першої органічної фази;

(с) взаємодії відокремленої спиртово-каустичної фази з кислотою з одержанням обробленої кислотою спиртової фази, яка містить транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол;

(d) утворення другої двофазної композиції, що містить оброблену кислотою спиртову фазу зі стадії (c) і другу органічну фазу;

(d), що містить транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол; і

(f) взаємодії відокремленої другої органічної фази стадії зі (e) з транс(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолом і неполярним органічним розчинником з утворенням другої органічної композиції.

15. Дозована форма за пунктом 8, де дозована форма є одиничною дозованою формою.

16. Дозована форма за пунктом 15, яка є адаптованою для перорального прийому, парентерального введення, трансмукозального введення, трансдермального введення або інгаляційного введення.

17. Спосіб лікування болю, блювання, втрати апетиту або втрати маси тіла, в якому ссавцю, що

потребує такого лікування, призначають ефективну кількість композиції за пунктом 1 або 2.

18. Спосіб лікування болю, блювання, втрати апетиту або втрати маси тіла, в якому ссавцю, що потребує такого лікування, призначають ефективну кількість дозованої форми за пунктом 8.

19. Спосіб одержання канабіноїдної композиції, в якому змішують кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і фармацевтично прийнятний носій.

20. Спосіб одержання канабіноїдної дозованої форми, в якому змішують ефективну кількість кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і фармацевтично прийнятний носій.

21. Спосіб за пунктом 20, де згадуваний кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол складає принаймні 95 %, переважно принаймні 98 %, більш переважно принаймні 99 %, ще більш переважно принаймні 99,5 % і найбільш переважно принаймні 99,9 мас. % від загальної кількості канабіноїдів у згадуваній композиції.

22. Спосіб введення транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, в якому у легені ссавця, що потребує цього, вводять канабіноїдну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, необов'язково, змішаного з фармацевтично прийнятним носієм.

23. Спосіб за пунктом 22, де згадуваний кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол складає принаймні 95 %, переважно принаймні 98 %, більш переважно принаймні 99 %, ще більш переважно принаймні 99,5 % і найбільш переважно принаймні 99,9 мас. % від загальної кількості канабіноїдів у згадуваній композиції.

24. Спосіб за пунктом 22, де згадуваний кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, необов'язково змішаний з фармацевтично прийнятним носієм, використовують у формі, вибраній із групи, що складається із: порошоків, гранул, мікрочастинок, наночастинок і їх сумішей.

25. Спосіб за пунктом 22, де згадуваний кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол доставляють у легені згаданого ссавця механічним пристроєм, придатним для інгаляційного застосування й здатним до введення згаданого кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу у легені ссавця, переважно пристрій вибраний із групи, що складається із порошкового інгалятора, інгалятора уніфікованої дози, дозованого інгалятора, насосного спрею і небулайзера.

26. Пероральна канабіноїдна дозована форма, що містить першу композицію і другу композицію, де перша композиція містить терапевтично ефективну кількість кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, а друга композиція містить ефективну кількість агента, що є несприятливим щодо фармакологічної активності кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, переважно згадуваний агент вибраний із групи, що складається із SR 141716 A, SR 144528 і їх комбінацій.

27. Пероральна канабіноїдна дозована форма за пунктом 26, де друга композиція вкрита внутрішнім

кислотосолюбільним шаром і зовнішнім лужносолюбільним шаром.

28. Пероральна канабіноїдна дозована форма за пунктом 26, де згадуваний кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол складає принаймні 95 %, переважно принаймні 98 %, більш переважно принаймні 99 %, ще більш переважно принаймні 99,5 % і найбільш переважно принаймні 99,9 мас. % від загальної кількості канабіноїдів у згадуваній першій композиції.

29. Пероральна канабіноїдна дозована форма за пунктом 26, де перша композиція і друга композиція, кожна незалежно, знаходяться у формі, вибраній із групи, що складається із порошоків, гранул, мікрочастинок, мультичастинок, наночастинок, гранул і їх сумішей, що містяться в капсулі; або вибраній із групи, що складається із порошоків, гранул, мікрочастинок, мультичастинок, наночастинок і їх сумішей, диспергованих у фармацевтично прийнятній матриці.

30. Пероральна канабіноїдна дозована форма за пунктом 26 у формі двошарової таблетки, що має перший шар, який включає першу композицію, і другий шар, який включає другу композицію, де таблетка вкрита оболонкою, що розпадається в шлунку.

31. Пероральна канабіноїдна дозована форма контрольованого вивільнення, прийнятна для 8-годинного, 12-годинного або 24-годинного дозування людини, що містить фармацевтично прийнятну матрицю, яка містить терапевтично ефективну кількість кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і фармацевтично прийнятний матеріал контрольованого вивільнення.

32. Пероральна канабіноїдна дозована форма контрольованого вивільнення за пунктом 31, де матеріал контрольованого вивільнення вибраний із групи, що складається із гідрофобних полімерів, гідрофільних полімерів, камедей, дериватів протейнів, восків, шелаків, масел і їх сумішей.

33. Пероральна канабіноїдна дозована форма контрольованого вивільнення за пунктом 31, згадувана дозована форма після призначення людині забезпечує співвідношення C_{24}/C_{max} від приблизно 0,55 до приблизно 1, переважно від приблизно 0,55 до приблизно 0,85; більш переважно від приблизно 0,55 до 0,75; найбільш переважно від приблизно 0,60 до приблизно 0,70, і згадувана дозована форма забезпечує терапевтичний ефект протягом принаймні приблизно 24 годин, де C_{max} - переважно субпсихотропно-порогова концентрація.

34. Пероральна канабіноїдна дозована форма контрольованого вивільнення за пунктом 31, де згадуваний кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол складає принаймні 95 %, переважно принаймні 98 %, більш переважно принаймні 99 %, ще більш переважно принаймні 99,5 % і найбільш переважно принаймні 99,9 мас. % від загальної кількості канабіноїдів у згадуваній дозованій формі.

35. Дозована форма за пунктом 31, де згадувана матриця містить велику кількість мультичастинкових матриць, де згадувані мультичастинкові матриці переважно спресовані у таблетку, заповнені у

фармацевтично прийнятну капсулу або внесені у фармацевтично прийнятний розчин, гель, суспензію або емульсію.

36. Спосіб одержання твердої пероральної канабіноїдної дозованої форми контрольованого вивільнення, в якому терапевтично ефективну кількість кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу вводять у фармацевтично прийнятний матеріал контрольованого вивільнення.

37. Спосіб за пунктом 36, де матеріал контрольованого вивільнення містить матрицю, вибрану із групи, що складається із гідрофобних полімерів, гідрофільних полімерів, камедей, дериватів протейнів, восків, шелаків, масел і їх сумішей, що утворює матричну композицію контрольованого вивільнення.

38. Спосіб за пунктом 36, де згадуваний кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол складає принаймні 95 %, переважно принаймні 98 %, більш переважно принаймні 99 %, ще більш переважно принаймні 99,5 % і найбільш переважно принаймні 99,9 мас. % від загальної кількості канабіноїдів у згадуваній дозованій формі.

39. Канабіноїдна композиція для трансмукозального або трансдермального введення транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, де згадувана композиція містить кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і фармацевтично прийнятний

для трансмукозального або трансдермального застосування носій.

40. Канабіноїдна композиція за пунктом 39, де згадуваний кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол складає принаймні 95 %, переважно принаймні 98 %, більш переважно принаймні 99 %, ще більш переважно принаймні 99,5 % і найбільш переважно принаймні 99,9 мас. % від загальної кількості канабіноїдів у згадуваній композиції.

41. Спосіб введення транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу пацієнту, що потребує цього, в якому змішують ефективну кількість кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і фармацевтично прийнятний носій з одержанням композиції, і вводять одержану композицію пацієнтові.

42. Спосіб за пунктом 41, де композицію використовують у формі розчину, емульсії, гелю або суспензії або у формі сухої твердої речовини або сухого порошку.

43. Спосіб за пунктом 41, де фармацевтично прийнятним носієм є розчинник, а композиція є розчином.

44. Спосіб за пунктом 41, де змішування й введення здійснюються пацієнтом, переважно введення здійснюється безпосередньо після змішування.

1. Галузь винаходу

Даний винахід стосується нового канабіноїдно-активного фармацевтичного інгредієнта, що включає кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол. Даний винахід, крім того, стосується фармацевтичних композицій і поліпшених дозованих форм, які утворені із кристалічним транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолом. Даний винахід також стосується способів лікування або профілактики стану який серед іншого включає, блювоту, втрату апетиту або втрату маси тіла, що включають застосування дозованої форми представленого винаходу пацієнту, що потребує такого лікування або профілактики.

2. Попередній рівень техніки

В 1997 році Національні Інститути Здоров'я (NIH) випустили повідомлення, зібране спеціальною групою експертів, які підсумували доступні наукові дані щодо терапевтичних застосувань марихуани ("Семінар щодо медичної корисності Марихуани," <http://www.nih.gov/news/mednarijuana/MedicalMarijuana.htm>). Це повідомлення включало рекомендацію, що NIH повинен розглянути дослідження щодо підтримки потенційного використання марихуани для наступних медичних показань: стимуляція апетиту/кахексія, нудота й блювота після протиракової терапії, неврологічний розлад й розлад руху, біль і глаукома. В 1999 був опублікований другий звіт ("Marijuana and Medicine, Assessing the Science Base," Janet E. Joy, Stanley J. Watson, Jr., and John A. Benson, Jr., Editors; Institute of Medicine, 1999, National Academy Press,

Washington

D.C.

(<http://books.nap.edu/catalog/6376.html>)), що забезпечив огляд фактичного й потенційного терапевтичного використання канабіноїдів. Останнє повідомлення ідентифікувало додаткові стани, для яких транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол міг бути корисним, включаючи соматичний біль, хронічний біль, невропатичний біль, запалення, м'язову спастичність, включаючи пов'язану з ушкодженням спинного мозку й множинним склерозом, розлади руху, включаючи дистонію, хворобу Паркінсона, хворобу Хантингтона і синдром Tourette's, головний біль при мігрені, епілепсію і хворобу Альцгеймера. На додаток до ідентифікації таких медичних показань для марихуани та/або транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, це повідомлення надає особливе значення необхідності систем доставки канабіноїдів, які б забезпечували швидкий початок дії, виключаючи шлях паління, безпечність і надійність.

Згодом, були численні повідомлення в літературі щодо терапевтичної корисності транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, що є активним природним продуктом, знайденим у марихуані. Патент США 6 713 048 B2 забезпечує компіляцію посилань, так само як резюме даних, наданих у тих посиланнях щодо використання Δ^9 -ТГК для лікування пов'язаної зі СНІДом анорексії й кахексії, нудоти й блювоти внаслідок хімотерапії раку, болю при прогресуючому раку, м'язової спастичності, пов'язаної з множинним склерозом і пошкодженням спинного мозку і глаукоми. Термін "ТГК" був використаний у

літературі щодо оптично-активної, негідросолубільної, ліпофільної смолоподібної речовини, ідентифікованої як Δ^9 -ТГК або Δ^1 -ТГК, залежно від системи нумерації, використовуваної для пірану або сполук монотерпеноїдів, відповідно (Agurell і інші, eds. *The Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic, and Therapeutic Aspects*: New York, Academic Press (1984); Agurell і інші, *Pharmacol. Rev* 38(1):21-43 (1986); Mechoulam ed., *Marijuana: Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects*, New York: Academic Press (1973); Mechoulam, *Pharmacol Biochem Behav* 40(3):461-464 (1991)).

Зокрема, (-)-6a,10a-транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол (тобто "транс-(-)- Δ^9 -ТГК") був ідентифікований як інгредієнт, насамперед відповідальний за протиблювотні ефекти, пов'язані з гашишем (S.E. Sallen і інші, *N. Engl. J. Med.* 302:135 (1980); A.E. Chang і інші, *Cancer* 47:1746 (1981); and D.S. Poster і інші, *J. Am. Med. Asso.* 245:2047 (1981)). Ця сполука, тобто, транс-(-)- Δ^9 -ТГК, як повідомляли, була корисна як протиблювотний засіб, щоб зменшити нудоту й блювоту у пацієнтів, що одержують протиракову хіміотерапію й стимулювати збільшення ваги у пацієнтів, страждаючих від симптоматичної ВІЛ-інфекції (див. Патент США 6 703 418 B2 Plasse).

Хоча обидва транс-(-)- Δ^9 -ТГК (тобто, природний продукт) і його оптичний ізомер транс-(+)- Δ^9 -ТГК (тобто, транс-(-)- і транс-(+)-енантіомер, відповідно, транс-(±)- Δ^9 -ТГК), як повідомляють, корисні для лікування болю, транс-(-)- Δ^9 -ТГК енантіомер був ідентифікований як більш потужний із цих двох енантіомерів (див., наприклад, G. Jones і інші, *Biochem. Pharmacol.* 23:439 (1974); S.H. Roth, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 56:968 (1978); B.R. Martin і інші, *Life Sciences* 29:565 (1981); M. Reichman і інші, *Mol. Pharmacol.* 34:823 (1988); and M. Reichman і інші, *Mol. Pharmacol.* 40:547 (1991)). Фактично, більш свіжа публікація затверджувала, що фармакологічна активність, приписана транс-(+)- Δ^9 -ТГК у раніше опублікованих звітах, імовірно, представлена наявністю низьких рівнів транс-(-)- Δ^9 -ТГК у перевірених матеріалах. Фактично, коли досить очищений, транс-(+)- Δ^9 -ТГК демонструє приблизно тільки 1% активності транс-(-)- Δ^9 -ТГК енантіомера (Mechoulam і інші, *Pharmacol Biochem Behav* 40(3):461-464 (1991)).

Очищений транс-(-)- Δ^9 -ТГК є густою, в'язкою, смолоподібною речовиною, порівняно із сосною камеддю й каучуком. Ця речовина - хімічно нестабільна щодо світла, кисню і високої температури. Відповідно, транс-(-)- Δ^9 -ТГК є надзвичайно важко утворюваною, не прийнятною до введення в стандартні дозовані форми, які зазвичай доступні для інших твердих фармацевтичних композицій.

Синтетичний транс-(-)- Δ^9 -ТГК (тобто "дронабінол"), що у цей час продається як Marinol[®] Unimed Pharmaceuticals, Inc, доступний у 2,5, 5 і 10мг. Транс-(-)- Δ^9 -ТГК у Marinol[®] утворений як розчин в сезамовій олії, що розподілена в желатинових капсулах. Ця перорально застосовувана форма транс-(-)- Δ^9 -ТГК підлягає метаболізму першого проходження у печінці, поглинається відносно повільно і показує відстрочений початок фармакологічної активності від половини години до двох го-

дин. Навпаки, доставка активної речовини, транс-(-)- Δ^9 -ТГК, інгаляцією (наприклад, палінням) зазвичай приводить до початку фармакологічної активності протягом 10 хвилин після призначення ("Workshop on the Medical Utility of Marijuana," (<http://www.nih.gov/news/medmarijuana/MedicalMarijuana.htm>); Патент США №6,713,048 B2, e.g. Table 2 and the references cited therein). Однак, доставка транс-(-)- Δ^9 -ТГК палінням не є переважною через ризики паління (наприклад, емфізема й рак легень), так само як невизначена композиція речовин рослин, використовуваних для виготовлення сигарет марихуани (див., наприклад, "Marijuana and Medicine, Assessing the Science Base," Janet E. Joy, Stanley J. Watson, Jr., and John A. Benson, Jr., Editors; Institute of Medicine, 1999, National Academy Press, Washington D.C.). З огляду на ці проблеми, дана галузь є досить насиченою спробами забезпечити поліпшені терапевтично ефективні композиції транс-(-)- Δ^9 -ТГК.

Патент США 6 328 992 описує трансдермальну систему доставки для канабіноїдних сполук, у яких активна сполука утворена як суміш, що включає носій та підсилювач проникнення. Згідно з '992 патентом, прийнятні носії можуть включати природні гуми, в'язко-пружні напівтверді речовини, гідрогелі, термопластичні полімери, еластomers й термопластичні еластomers або масла, вибрані із групи, що складається з мінеральних масел, рослинних масел, рибацького жиру, тваринних жирів, тетрахлориду вуглецю, етанольних розчинів смол і сумішей пірагексилів. Підсилювачі проникнення композицій за патентом '992 включають неіоногенні сурфактанти або розчинники, наприклад естери гліцерину, естери полігліцерину, естери алкіл-жирних кислот, етоксильовані естери сорбітану, етоксильований спирт, етоксильований ланолін, етоксильовані метилові естери жирних кислот та алканоламіди.

Патент США 6 383 513 описує канабіноїдну композицію для назальної доставки. Активна речовина за '513 патентом утворена в "біфазній системі доставки," такий як емульсія масло-у-воді. Біфазну систему доставки одержують, комбінуючи лікарський засіб з маслом й емульгатором, щоб забезпечити масляну фазу, яку потім енергично змішують з водною фазою, що містить стабілізатор. Масло - переважно рослинна олія, така як оливкова олія, сезамова олія, касторова олія, бавовняна олія або соєва олія, у той час як емульгатор може бути, наприклад, поліоксиетиленовим блокспівполімером. Патент '513 також описує утворення "комплексів гість-хазяїн", що містять канабіноїд і що солюбілізатор, такий як циклодекстрин, де лікарський засіб утримується в порожнинах солюбілізатора. Згідно з '513 патентом, такі комплекси гість-хазяїн можуть сушитися сублимацією, щоб забезпечити здрібнений у порошок матеріал, що може бути включений в описані емульсії, або може доставлятися, використовуючи інсуфлятор.

Патент США 6 713 048 описує розчин Δ^9 -ТГК у інгаляторі дозований інгалятор, що містить композицію, що включає гідрофторалкановий пропелент і Δ^9 -ТГК. Прийнятні пропеленти включають 1,1,1,2-

тетрафторетан і 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Крім того, композиції за патентом '048 можуть включати органічний розчинник, наприклад етанол, для солюбілізації Δ^9 -ТГК. Δ^9 -ТГК за патентом '048 описаний як фармацевтично чиста, неіонізована смолиста речовина лікарської субстанції (6aR-транс)-6a,7,8,10a-тетрагідро-6,6,9-триметил-3-пентил-6H-дибензо [b,d]-піран-1-олу.

Патент США 6 730 330 В2 описує фармацевтичну композицію для трансмукозального призначення, що включає тетрагідроканабінол, канабідіол, і "самоемульгуючий" солюбілізатор канабіноїду, такий як моноолеат гліцерину, моностеарат гліцерину, середньоланцюговий тригліцерид, поліетоксильовані касторове масло, поліоксиетилен алкільний етер, поліоксиетиленовий етер, поліоксиетиленовий естер жирної кислоти, поліоксиетилену стеарат або сорбітановий естер.

Патент США 6 747 058 описує композицію для інгаляційної терапії, у якій Δ^9 -ТГК утворений у напівводному розчиннику, що включає "раціонально вибране" об'ємне співвідношення алкоголю, води й фармацевтично прийнятного гліколю, таке як 35:10:55 (об/об) етанол:вода:пропіленгліколь.

Опублікована заявка на патент США 2003/0229027 А1 описує композицію, у якій канабіноїд включений у льодяники або цукровий спирт. Згідно '027 публікації, природну канабіноїдну сполуку розчиняють у водорозчинному органічному розчиннику, у той час як цукор розчиняють у воді. Ці два розчин об'єднують, щоб утворити суміш, яка потім сушиться сублімацією, розпиленням, вакуумною сушкою, або сушкою з суперкритичної рідини. Сушіння сублімацією забезпечує пористий згусток, який згідно '027 публікації може бути оброблений у порошок, який міг би використовуватися для таблетування або для інгаляційного призначення.

Опублікована заявка на патент США 2004/0034108 А1 описує фармацевтичні композиції, що включають канабіноїд, розчинник і співрозчинник, які корисні для призначення з використанням насосного спрею. Корисні розчинники, описані в '108 публікації, включають C_1 - C_4 спирти, включаючи етанол, що є переважним розчинником. Співрозчинники включають гліколі, наприклад, пропіленгліколь, так само як цукрові спирти, естери карбонату й хлоровані вуглеводні. '108 публікація зазначає, що, щоб одержати бажаний розмір частинок, прийнятих для призначення як аерозоль, використовуючи насосний спрей, в'язкість розкритих композицій критична, і відповідно, робочий діапазон розчинник:співрозчинник є досить вузьким.

Опублікована заявка на патент США 2004/0138293 А1 описує композицію, що включає розчин або суспензію тетрагідроканабінолу і канабідіолу. Прийнятні ліпофільні розчинники або носії суспензії, описані в '293 публікації, включають середньоланцюгові та/або коротколанцюгові тригліцериди, частково середньоланцюгові гліцериди, поліетоксильовані жирні спирти, поліетоксильовані жирні кислоти, поліетоксильовані тригліцериди жирних кислот або неповні гліцериди, естери жирних кислот з низькомолекулярними спиртами, не-

повні естери сорбітану з жирними кислотами, поліетоксильовані неповні естери сорбітану з жирними кислотами, неповні естери цукру або олігомерного цукру з жирними кислотами, поліетиленгліколі, і суміші їх, так само як суміші цих сполук з жирами, маслами та/або восками, або гліколями, або суспензіями в сумішах лецитину та/або масел, та/або восків. У втіленні, описаному в '293 заявці, суміш тетрагідроканабінолу і канабідіолу була внесена у суміш середньоланцюгових моно- і ди-гліцеридів жирних кислот C_8 - C_{12} , і отриманим розчином наповнювали м'які желатинові капсули.

Опублікована заявка на патент США 2004/0229939 А1 описує сублінгвальну композицію, що включає тетрагідроканабінол, етанол і ексціпієнт. Згідно '939 публікації, такі композиції можуть включати тетрагідроканабінол і етанол, так само як, у певних втіленнях, один або більше наступних: мікрокристалічну целюлозу, натрій крохмаль гліколят, стеарат магнію, кремній, манітол, сахарозу, лактозу, сорбіт, лактитол, ксиліт, бікарбонат натрію, карбонат натрію, лимонну кислоту, винну кислоту і водорозчинний сурфактант. У специфічному втіленні тетрагідроканабінол розчиняли в етанолі і одержаний розчин комбінували з манітолом, щоб забезпечити гранулярну суміш. Додаткові тверді ексціпієнти додавали до гранулярної суміші, яку потім висушували, щоб утворити порошок, що міг би бути спресований у таблетки.

Як відомо в даній галузі, важко утворити фармацевтично прийнятні композиції, що включають транс-(-)- Δ^9 -ТГК, приймаючи до уваги густу, в'язку природу цієї речовини і її чутливість до кисню, світла і високої температури. Відповідно, навіть у тих випадках, зазначених вище, транс-(-)- Δ^9 -ТГК композиції взагалі нестабільні й часто демонструють відносно скорочений термін придатності та/або повинні зберігатися при низькій температурі (див., наприклад, US2003/0229027 і WO 02/096899).

Відповідно, через терапевтичний потенціал транс-(-)- Δ^9 -ТГК і у світлі труднощів, пов'язаних з його композицією, мабуть, давно відчувається незадовільнена потреба в поліпшеному, стабільному канабіноїдно-активному фармацевтичному інгредієнті, що може використовуватися, щоб одержати поліпшені дозовані форми ТГК для призначення пацієнтам із станом, що може бути поліпшений лікуванням або профілактикою транс-(-)- Δ^9 -ТГК.

Цитата будь-якого посилання в Розділі 2 цієї заявки не є припущенням, що посилання - попередній рівень техніки щодо заявки.

3. Короткий опис винаходу

Даний винахід стосується композиції, що включає кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол. У певних втіленнях композиції, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол включає транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол. В інших втіленнях композиції, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол складається, по-суті, з транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу. У специфічному втіленні, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол включає, принаймні 95мас.% транс-(±)- Δ^9 -

тетрагідроканабінолу, виходячи з загальної кількості канабіноїдів у композиції. В інших аспектах, кристалічний транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінол включає принаймні 98мас.%, принаймні 99%, принаймні 99,5% або принаймні 99,9мас.% транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу, виходячи із загальної кількості канабіноїдів у композиції.

У подальших втіленнях композиції, кристалічний транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінол має молярне співвідношення транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу до транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу у межах діапазону від приблизно 0,8:1,2 до приблизно 1,2:0,8, або від приблизно 0,9:1,1 до приблизно 1,1:0,9, або від приблизно 0,95:1,05 до приблизно 1,05:0,95. У певному втіленні, кристалічний транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінол має молярне співвідношення транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу до транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу приблизно 1:1.

Даний винахід, крім того, забезпечує фармацевтичну композицію, що включає кристалічний транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінол і фармацевтично прийнятний носій або ексціпієнт. У переважному втіленні, кристалічний транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінол присутній у фармацевтичній композиції в терапевтично ефективній кількості.

Даний винахід, крім того, забезпечує дозовану форму, що включає фармацевтичну композицію представленого винаходу, утворену у дозовану форму, корисну для призначення ссавцеві, і особливо, людині. Дозована форма може бути пристосована для перорального прийому, трансмукозального призначення, трансдермального призначення, інтратекального призначення, парентерального введення або інгаляційного введення. У специфічному аспекті цього втілення, дозована форма - одинична дозована форма. У певних втіленнях дозована форма представленого винаходу включає кількість кристалічного транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу у межах діапазону приблизно від 0,05мг до приблизно 200мг, або приблизно від 0,1мг до приблизно 100мг; або приблизно від 0,5мг до приблизно 75мг; або приблизно від 2мг до приблизно 50мг; або приблизно від 5мг до приблизно 25мг. У певних втіленнях дозована форма представленого винаходу включає приблизно 5мг, приблизно 10мг, приблизно 20мг, приблизно 40мг, приблизно 50мг, приблизно 60мг, приблизно 80мг, приблизно 100мг або приблизно 200мг кристалічного транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу.

Вищезгадані композиції й дозовані форми утворені із кристалічним транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінолом можуть або можуть не включати кристалічний транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінол під час призначення.

Даний винахід також відноситься до способу лікування пацієнта, що потребує цього, призначенням транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу, що включає змішування ефективної кількості кристалічного транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу і фармацевтично прийнятного носія, щоб одержати композицію і призначення композиції пацієнтові. В одному аспекті цього втілення, композиція перебуває у формі розчину, емульсії, гелю або суспензії. В іншому аспекті цього втілення, фармацевтично прийнятний носій - розчинник, і композиція - роз-

чин. В подальшому аспекті цього втілення, змішування й застосування виконуються пацієнтом, і у певному втіленні, застосування виконується безпосередньо після змішування кристалічного транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу і фармацевтично прийнятного носія, щоб одержати композицію.

У певних втіленнях, композиції і дозовані форми представленого винаходу включають або утворені із кристалічним транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінолом, одержаним способом, що дозволяє транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу і транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу кристалізуватися разом. У необмежувальному втіленні, спосіб дозволяє транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу і транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу кристалізуватися разом із першою композицією, що включає транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінол, транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінол, і неполярний органічний розчинник, щоб одержати кристалічний транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінол. Перша композиція може бути отримана будь-яким способом, відомим у даній галузі. Наприклад, перша композиція може бути отримана шляхом: (а) утворення двофазної композиції, що включає (i) першу органічну фазу, і (ii) спиртово-каустичну фазу, що містить транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінол і транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінол; (b) відокремлення транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу і транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу від спиртово-каустичної фази; і (c) взаємодії транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу і транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу від стадії (b) з неполярним органічним розчинником з утворенням першої композиції.

Альтернативно, перша композиція може бути отримана шляхом: (а) утворення двофазної композиції, що включає (i) першу органічну фазу, і (ii) спиртово-каустичну фазу, що містить транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінол; (b) відокремлення транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу від спиртово-каустичної фази; і (c) взаємодію транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу від стадії (b) з транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінолом і неполярним органічним розчинником з утворенням першої композиції.

Альтернативно, перша композиція може бути отримана шляхом: (а) утворення двофазної композиції, що включає (i) першу органічну фазу, і (ii) спиртово-каустичну фазу, що містить транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінол; (b) відокремлення транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу від спиртово-каустичної фази; і (c) взаємодію транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу від стадії (b) з транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінолом і неполярним органічним розчинником з утворенням першої композиції.

В інших втіленнях композиції й дозовані форми представленого винаходу включають або утворені із кристалічним транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінолом, де кристалічний транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінол був одержаний способом, що дозволяє транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу і транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінолу кристалізуватися разом від першої органічного композиції, що включає транс-(-)-Δ⁹-тетрагідроканабінол, транс-(+)-Δ⁹-тетрагідроканабінол і неполярний органічний розчинник, щоб одержати кристалічний транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінол. Перша органічна ком-

позиція може бути отримана будь-яким способом, відомим у даній галузі. Наприклад, в одному втіленні, перша органічна композиція може бути отримана шляхом: (a) утворення першої двофазної композиції, що включає (i) першу органічну фазу, що містить перший водо-незмішуваний органічний розчинник, і (ii) спиртово-каустичну фазу, що містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, (b) відокремлення спиртово-каустичної фази й взаємодії відокремленої спиртово-каустичної фази із кислотою, щоб забезпечити оброблену кислотою спиртову фазу, (c) взаємодії обробленої кислотою спиртової фази із другим водо-незмішуваним органічним розчинником з утворенням другої двофазної композиції, що включає (i) другу органічну фазу, що містить Δ^9 -ТГК, і (ii) оброблену кислотою спиртову фазу, (d) взаємодії відокремленої другої органічної фази від стадії (c) з неполярним органічним розчинником з утворенням першої органічної композиції, що включає Δ^9 -ТГК.

Альтернативно, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол може бути одержаний способом, що дозволяє транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу кристалізуватися разом із другою органічною композицією, що включає транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол і неполярний органічний розчинник, щоб одержати кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол. Друга органічна композиція може бути отримана шляхом: (a) утворення першої двофазної композиції, що включає (i) першу органічну фазу, що містить перший водо-незмішуваний органічний розчинник, і (ii) спиртово-каустичну фазу, що містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол; (b) взаємодії відокремленої спиртово-каустичної фази з кислотою, щоб забезпечити оброблену кислотою спиртову фазу, (c) взаємодії обробленої кислотою спиртової фази із другим водо-незмішуваним органічним розчинником з утворенням другої двофазної композиції, що включає (i) другу органічну фазу, що містить транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, і (ii) оброблену кислотою спиртову фазу, (d) додавання транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу до відділеної другої органічної фази стадії (c) переважно в кількості від приблизно 0,75 до приблизно 1,25 молярних еквівалентів на молярний еквівалент транс-(+)- Δ^9 -ТГК, і (e) взаємодію другої органічної фази стадії (d) з неполярним органічним розчинником з утворенням другої органічної композиції, що включає Δ^9 -ТГК.

Альтернативно, друга органічна композиція може бути отримана шляхом (a) утворення першої двофазної композиції, що включає (i) першу органічну фазу, що містить перший водо-незмішуваний органічний розчинник, і (ii) спиртово-каустичну фазу, що містить транс-(+)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, (b) взаємодії відокремленої спиртово-каустичної фази з кислотою, щоб забезпечити оброблену кислотою спиртову фазу, (c) взаємодії обробленої кислотою спиртової фази другим водо-незмішуваним органічним розчинником з утворенням другої двофазної композиції, що включає (i) другу органічну фазу, що містить транс-(+)- Δ^9 -

тетрагідроканабінол, і (ii) оброблену кислотою спиртову фазу, (d) додавання транс-(-)- Δ^9 -ТГК до відділеної другої органічної фази стадії (c) переважно в кількості від приблизно 0,75 до приблизно 1,25 молярних еквівалентів на молярний еквівалент транс-(+)- Δ^9 -ТГК, і (e) взаємодію другої органічної фази стадії (d) з неполярним органічним розчинником з утворенням другої органічної композиції, що включає Δ^9 -ТГК.

Транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, одержаний, як описано тут може, бути повторно кристалізований один або більше раз відповідно до розкритих способів, щоб одержати кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол бажаної чистоти принаймні 95%, принаймні 98%, принаймні 99%, принаймні 99,5% або принаймні 99,9мас. %.

Даний винахід, крім того, забезпечує спосіб лікування стану, що включає призначення ссавцеві, який потребує такого лікування ефективної кількості фармацевтичної композиції представленого винаходу У різних аспектах цього втілення стан вибраний із групи, що складається із болю, блювоти, втрати апетиту і втрати маси тіла В інших аспектах цього втілення стан вибраний із групи, що складається із наступних кахексія, нудота й блювота (як після протиракової терапії), глаукома, невралгія, соматичний біль, хронічний біль, невропатичний біль, запалення, неврологічний розлад, м'язова спастичність (як пов'язана з пошкодженням спинного мозку й множинним склерозом), розлад руху (такий як дистонія, хвороба Паркінсона, хвороба Хантингтона і синдром Tourette's), мігрезний головний біль, епілепсія і хвороба Альцгеймера В іншому втіленні стан - атеросклероз В подальшому втіленні стан - неврологічна травма або інсульт.

В іншому втіленні, даний винахід стосується способу одержання канабіноїдної композиції, що включає активний фармацевтичний інгредієнт (API(AFI)) представленого винаходу, спосіб, що включає змішування кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу з фармацевтично прийнятним носієм або ексціпієнтом. У певних аспектах цього втілення, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол включає принаймні 95%, або принаймні 98%, або принаймні 99%, або принаймні 99,5мас. % транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, виходячи із загальної кількості канабіноїдів у композиції. У певних втіленнях композиція утворена як дозована форма або, переважно, як одинична дозована форма.

У певних аспектах цього втілення, фармацевтично прийнятний носій або ексціпієнт - порошок або інший твердий матеріал. В іншому певному необмежувальному втіленні дозована форма перебуває в порошку або іншій сухій формі. В подальшому аспекті цього втілення, фармацевтично прийнятний ексціпієнт вибраний, щоб забезпечити дозовану форму канабіноїду, що є суспензією, емульсією, гелем або розчином. У певному необмежувальному аспекті цього втілення дозована форма - емульсія, гель, або розчин, що одержана в той час, коли дозована форма повинна застосовуватися пацієнтові.

Даний винахід, крім того, забезпечує композиції й способи, пристосовані для інгаляційного призначення транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу ссавцеві. Спосіб включає доставку стабільної канабіноїдної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу у легені ссавця, який потребує цього. В одному втіленні, канабіноїдну композицію доставляють у легені ссавця інгаляцією. В одному аспекті цього втілення, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, необов'язково змішаний з фармацевтично прийнятним ексципієнтом, перебуває у формі, вибраній із групи, що складається із порошків, гранул, мікрочастинок, наночастинок і їх сумішей. У певних аспектах цього втілення, фармацевтично прийнятний ексципієнт перебуває також у формі, вибраній із групи, що складається із порошків, гранул, мікрочастинок, наночастинок і їх сумішей. В інших аспектах цього втілення, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол включає принаймні 95%, принаймні 98%, принаймні 99%, або принаймні 99,5мас.% транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, виходячи із загальної кількості канабіноїдів у композиції. В подальшому аспекті цього втілення, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол доставляється у легені ссавця, використовуючи механічний пристрій, прийнятний для інгаляційного призначення й здатний доставляти кристалічний транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінол у легені ссавця. Механічний пристрій може бути, наприклад, вибраний із групи, що складається з порошкового інгалятора, інгалятора одиначної дози, інгалятора дозований інгалятор, небулайзера і насосного спрея.

Даний винахід, крім того, забезпечує способи й композиції, пристосовані до перорального прийому кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу ссавцем.

Пероральна дозована форма представленого винаходу може бути пристосована до швидкого вивільнення, використовуючи стандартну фармацевтичну технологію. Альтернативно, пероральна дозована форма може бути пристосована до контрольованого вивільнення. У певних втіленнях композиція контрольованого вивільнення включає терапевтично ефективну кількість кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і матеріал контрольованого вивільнення. Матеріал контрольованого вивільнення може бути вибраний із групи, що складається із гідрофобних полімерів, гідрофільних полімерів, камеді, дериватів протеїнів, восків, шелаків і т.п., так само як і їх суміші. У певних втіленнях, композиція контрольованого вивільнення забезпечує пролонговане вивільнення і є прийнятною, наприклад, для 8-годинного, 12-годинного або 24-годинного дозування людині. У певних втіленнях, пероральна дозована форма контрольованого вивільнення після призначення людині, може забезпечити співвідношення C_{24}/C_{\max} від приблизно 0,55 до приблизно 0,85 і терапевтичний ефект протягом принаймні приблизно 24 годин. У певному аспекті цього втілення C_{\max} - субпорогова концентрація.

У специфічному втіленні, пероральна дозована форма контрольованого вивільнення, прийнята для 24-годинного дозування людині, включає фармацевтично прийнятну матрицю, яка містить терапевтично ефективну кількість кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і матеріал контрольованого вивільнення, у якому матриця включає велику кількість мультичастинкових матриць. У різних аспектах цього втілення мультичастинкові матриці спресовані в таблетку або поміщені у фармацевтично прийнятну капсулу, або поміщені у фармацевтично прийнятну суспензію, емульсію, гель або розчин.

Даний винахід, крім того, забезпечує спосіб одержання твердої пероральної дозованої форми контрольованого вивільнення, який включає стадію введення терапевтично ефективної кількості кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу в прийнятний матеріал контрольованого вивільнення. Такий матеріал контрольованого вивільнення може бути вибраний із групи, що складається із гідрофобних полімерів, гідрофільних полімерів, камедей, дериватів протеїнів, восків, шелаків і т.п., так само як і їх сумішей, утворюючи матричні композиції контрольованого вивільнення. У специфічному втіленні згадувана дозована форма після перорального прийому людським пацієнтом, забезпечує співвідношення C_{24}/C_{\max} від приблизно 0,55 до приблизно 0,85, і терапевтичний ефект протягом принаймні приблизно 24 годин.

Даний винахід, крім того, забезпечує способи й композиції, пристосовані для трансмукозального або трансдермального призначення кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу ссавцеві.

Даний винахід може бути зрозумілим більш повно у відношенні наступного детального опису та ілюстративних прикладів, які ілюструють, але не обмежують втілення винаходу.

4. Короткий опис рисунків

Фіг.1 - графічна ілюстрація дифракційної рентгенограми порошку, отримана після аналізу зразку кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК, одержаного відповідно до способів винаходу.

Фіг.2 - графічна ілюстрація хроматограми HPLC(BEPX), отриманої після аналізу зразку кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК, одержаного відповідно до способів винаходу.

Фіг.3 - графічна ілюстрація даних, отриманих від диференційного сканувального калориметричного аналізу кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК, одержаного відповідно до способів винаходу.

Фіг.4 - графічна ілюстрація даних, отриманих від термального гравіметричного аналізу зразка кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК, одержаного відповідно до способів винаходу.

Фіг.5A-5B зображують Перетворення Фур'є ІЧ спектру, отриманого після аналізу зразка кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК, одержаного відповідно до способів винаходу. Фіг.5A зображує спектр між довжиною хвиль 500cm^{-1} і 4000cm^{-1} , у той час як Фіг.5B зображує спектр між довжиною хвиль 600cm^{-1} і 1700cm^{-1} .

Фіг.6A-6D зображує ^1H ЯМР спектр, отриманий після аналізу зразку кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК, одержаного відповідно до способів винаходу.

Фіг.6А зображує ^1H ЯМР спектр між 0 і 10млн.ч.; Фіг.6В зображує ^1H ЯМР спектр між 4.6 і 6.4млн.ч.; Фіг.6С зображує ^1H ЯМР спектр між 1.8 і 3.3млн.ч.; і Фіг.6D зображує ^1H ЯМР спектр між 0.8 і 3.3млн.ч..

Фіг.7А-7D зображує ^{13}C ЯМР спектр, отриманий після аналізу зразка кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК, одержаного відповідно до способів винаходу Фіг.6А, зображує ^{13}C ЯМР спектр між 0 і 180млн.ч.; Фіг.6В зображує ^{13}C ЯМР спектр між 105 і 155млн.ч.; Фіг.6С зображує ^{13}C ЯМР спектр між 10 і 50млн.ч.; і Фіг.6D зображує ^{13}C ЯМР спектр між 72 і 82млн.ч..

Канабіоїдно-активний фармацевтичний інгредієнт, розкритий тут, включає високоочищений кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК. У порівнянні із чистим енантіомером (тобто, транс(-)- Δ^9 -ТГК), кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК представленого винаходу менш чутливий до кисню, світла і високої температури. Отже, композиції й дозовані форми представленого винаходу показують істотно поліпшену стабільність відомих композицій і дозованих форм, які включають очищений енантіомер, транс(-)- Δ^9 -ТГК. Наприклад, зразки очищеного кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу відповідно до представленого винаходу, витримані протягом трьох днів при кімнатній температурі в присутності повітря і лабораторного освітлення, залишалися білими. Крім того, починаючи із кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу - кристалічний твердий матеріал, піддається утворенню відповідно до способів, розкритих у даній галузі через це розкриття.

Відповідно, канабіоїдно-активний фармацевтичний інгредієнт, розкритий тут, є легко пристосовуваним для виготовлення поліпшених дозованих форм, таких, які забезпечують швидкого вивільнення активного агента, так само як таких, які забезпечують контрольоване вивільнення активного агента. Крім того, поліпшені дозовані форми представленого винаходу, що містять кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК можуть редукувати варіабельність від пацієнта до пацієнта фізіологічних та/або психотропних реакцій на призначення транс(-)- Δ^9 -ТГК, як повідомляється в даній галузі.

Одержання кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК для використання як активний фармацевтичний інгредієнт (або "API(АФІ)", АФІ) у поліпшеній дозованій формі представленого винаходу може бути досягнуте, *inter alia*, відповідно до способів, розкритим тут, також як і у заявці на тимчасовий патент США 60/630, 556, що включена тут посиланням повністю. Наприклад, API(АФІ) представленого винаходу може бути виділений, кристалізуючи транс-(±)- Δ^9 -ТГК із композиції, що включає транс(-)- Δ^9 -ТГК, транс-(+)- Δ^9 -ТГК і неполярний органічний розчинник відповідно до способів, розкритих тут, так само як розкритих у заявці на тимчасовий патент США 60/630,556.

Не обмежуючись теорією, винахідник вважає, що канабіоїдні домішки, що зазвичай присутні в Δ^9 -ТГК композиціях, в істотній кількості, якщо не повністю видалені, коли транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс-(+)- Δ^9 -ТГК утворюють кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК. Відповідно, в одному втіленні, кристалічний

транс-(±)- Δ^9 -ТГК представленого винаходу включає принаймні 95%, принаймні 98%, принаймні 99%, принаймні 99,5%, або принаймні 99,9мас.% кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК, виходячи з загальної кількості канабіоїдів.

В одному підході для одержання кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК, використовуюваного у поліпшених формах дозування представленого винаходу, транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс-(+)- Δ^9 -ТГК, одержані окремо й потім об'єднані разом у присутності неполярного розчинника, щоб одержати композицію, із якої кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК може бути виділений. Транс(-)- Δ^9 -ТГК є природним продуктом, що може бути виділений із *Cannabis sativa* відповідно до способів, описаним у даній галузі.

В іншому підході, кожен з енантіомерів, тобто транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс-(+)- Δ^9 -ТГК, окремо одержані хімічним синтезом або відповідно до способів, описаним тут, відповідно до способів, розкритим в заявці на тимчасовий патент США 60/630,556, або відповідно до способів, розкритим у даній галузі. Альтернативно, препарати обох - транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс-(+)- Δ^9 -ТГК можуть бути отримані фракціонуванням суміші, що включає обидва енантіомери, як, наприклад, способом, розкритим у заявці на тимчасовий патент США 60/630,556, або відповідно до способів, розкритим нижче. Енантіомери можуть потім бути об'єднані разом у присутності неполярного розчинника, щоб одержати композицію, із якої може бути виділений кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК.

Ще в одному підході, транс-(±)- Δ^9 -ТГК синтезується як суміш, що включає обидва - транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс-(+)- Δ^9 -ТГК, відповідно до способів, описаних у цьому документі, або відповідно до способів, розкритих у заявці на тимчасовий патент США 60/630,556, або відповідно до способів, розкритих у даній галузі. Суміш, що включає транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс-(+)- Δ^9 -ТГК потім піддають контактуванню з неполярним розчинником, щоб одержати композицію, з якої може бути виділений кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК.

Кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК, що одержують, як розкрито в цьому документі або, як розкрито у заявці на тимчасовий патент США 60/630,556, є твердою кристалічною речовиною, що становить принаймні 95мас.%, принаймні 98мас.%, принаймні 99мас.%, принаймні 99,5% або принаймні 99,9мас.% транс-(±)- Δ^9 -ТГК, виходячи із загальної кількості канабіоїдів. Ця тверда речовина може бути легко гранульована і мікронізована, щоб забезпечити частинки й порошки для використання, наприклад, в дозованих інгаляторах, або для трансдермального, трансмукозального, парентерального введення або перорального прийому. Зокрема, композиції для перорального прийому, наприклад у формі таблеток, пігулок або інкапсульованих частинок або суспензій, можуть бути виготовлені як композиції швидкого вивільнення або контрольованого вивільнення (наприклад, пролонгованого вивільнення).

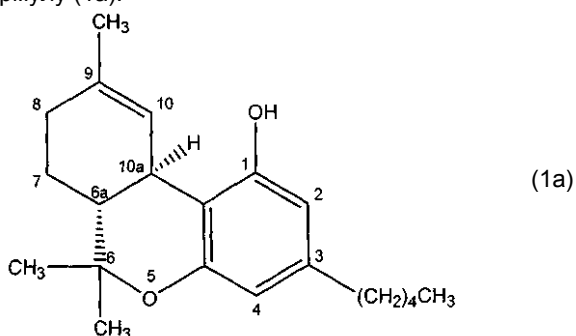
Форми для перорального застосування представленого винаходу можуть, крім того, включати один або більше несприятливих агентів, які можуть бути пристосовані до вивільнення після втру-

чання в дозовану форму, для того, щоб, наприклад зменшити або усунути фармакологічну активність транс-(-)- Δ^9 -ТГК та/або транс-(+)- Δ^9 -ТГК, щоб перешкоджати введенню композиції іншим шляхом, крім перорального прийому. Ілюстративні приклади таких агентів включають, але не обмежуються наступними: CB1 антагоніст, SR 141716 (див., наприклад, Shire й ін. (1996) J. Biol. Chem. 271 (12): 6941- 46) і CB2 антагоніст SR 144528 (див., наприклад, Shire й ін. (1998) J. Pharmacol. Exp. Ther. 284 (2): 644- 50).

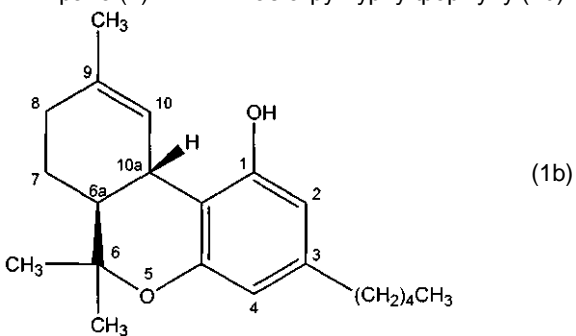
5.1. Визначення

Як використовується тут, генерична назва " Δ^9 -ТГК" може відноситися до транс-(-)- Δ^9 -ТГК; транс-(+)- Δ^9 -ТГК; транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК; або будь-якої їх суміші.

Транс-(-)- Δ^9 -ТГК має наступну структурну формулу (1a):

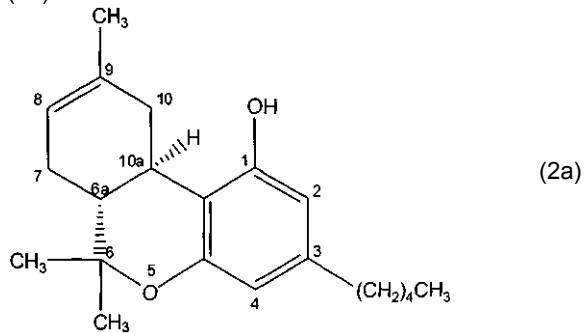


Транс-(+)- Δ^9 -ТГК має структурну формулу (1b):

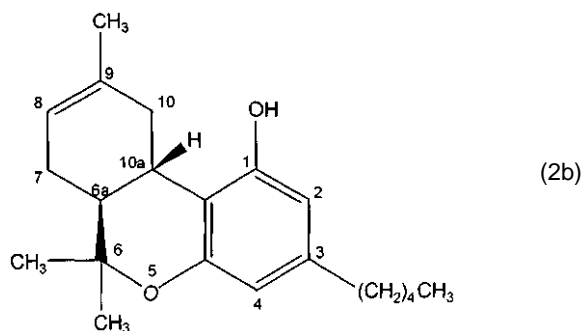
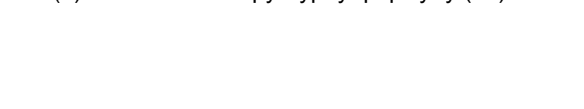


Як використовується тут, генерична назва " Δ^8 -ТГК" може відноситися до (-)- Δ^8 -ТГК; (+)- Δ^8 -ТГК; транс-(\pm)- Δ^8 -ТГК; або будь-якої їх суміші.

(-)- Δ^8 -ТГК" має наступну структурну формулу (2a):

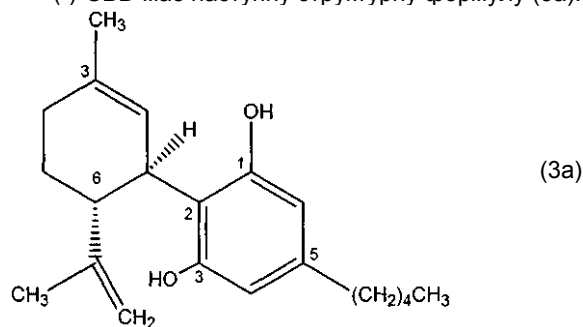


(+)- Δ^8 -ТГК" має структурну формулу (2b):

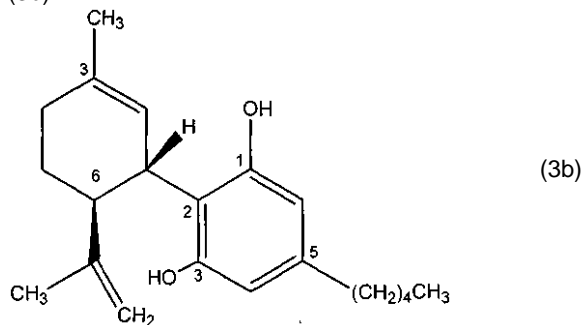


Як використовується тут, генерична назва "CBD" може відноситися до (-)-CBD; (+)-CBD; (\pm)-CBD; або будь-якої їх суміші.

(-)-CBD має наступну структурну формулу (3a):

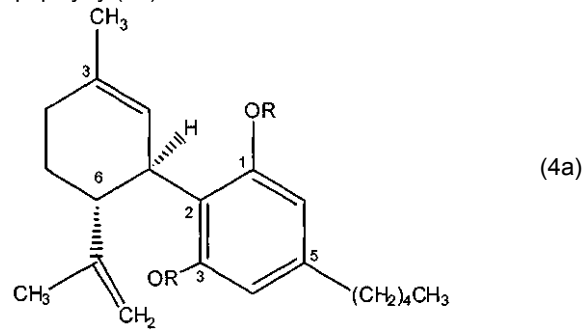


(+)-CBD має наступну структурну формулу (3b):



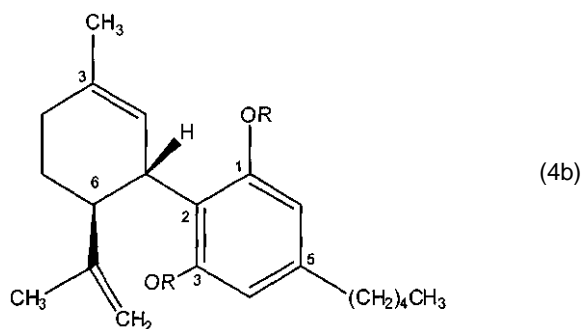
Як використовується тут, генерична назва "CBD-біс-1,3-(3,5-динітробензоат)" може відноситися до (-)-CBD-біс(3,5-динітробензоату); (+)-CBD-біс(3,5-динітробензоату); (\pm)-CBD-біс(3,5-динітробензоату); або будь-якої їх суміші.

(-)-CBD-біс(3,5-динітробензоат) має структурну формулу (4a):



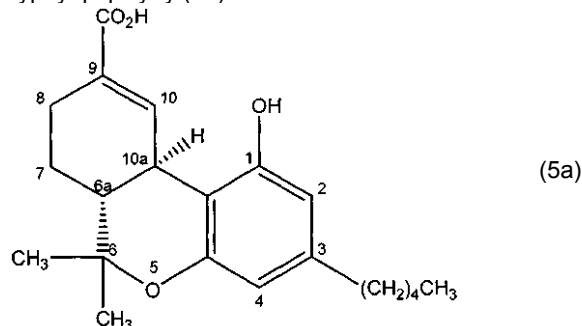
де R є -C(O) (3,5-C₆H₃ (NO₂)₂).

(+)-CBD-біс(3,5-динітробензоат) має структурну формулу (4b):

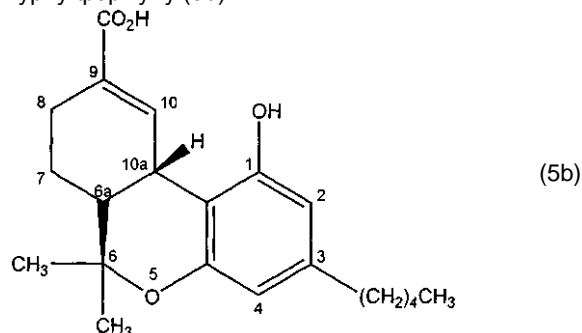


де R є -C(O)(3,5-C₆H₃(NO₂)₂).

Як використовується тут, генерична назва "транс-Δ⁹-ТГК карбонова кислота" може відноситися до транс-(-)-Δ⁹-ТГК карбонової кислоти; транс-(+)-Δ⁹-ТГК карбонової кислоти, транс-(±)-Δ⁹-ТГК карбонової кислоти; або будь-які їх суміші. Транс-(-)-Δ⁹-ТГК карбонова кислота має наступну структурну формулу (5a):



транс-(+)-Δ⁹-ТГК карбонова кислоти має структурну формулу (5b):



Термін "галід" відноситься до фториду, хлориду, бромиду або йодиду. Термін "гало" означає -F, -Cl, -Br або -I.

Термін "-(C₁-C₄)алкіл", означає насичений прямий або розгалужений вуглеводневий ланцюг, що має від 1 до 4 вуглецевих атомів. Представлений насичений лінійно-ланцюговий (C₁-C₄)алкіл - метил, -етил, -н-пропіл, і -н-бутил. Представлений насичений розгалужений - (C₁-C₄)алкіл - ізопропіл, - втор-бутил, ізобутил і -трет-бутил. Термін "безводний органічний розчинник," якщо інакше не визначено тут, означає органічний розчинник, що має кількість води, що є менше, ніж приблизно 0,01мас.% від загальної кількості води і органічного розчинника.

Термін "канабіноїди" відноситься до Δ⁹-ТГК, включаючи транс-Δ⁹-ТГК і цис-Δ⁹-ТГК; структурні ізомери Δ⁹-ТГК, що мають молекулярну формулу C₂₁H₃₀O₂, включаючи Δ⁸-ТГК, (-)-Δ⁸-ізо-ТГК, і (+)-Δ⁸-

ізо-ТГК; канабінол і структурні ізомери канабінолу мають молекулярну формулу C₂₁H₂₈O₂; Δ⁹-ТГК-карбонову кислоту; прекурсори Δ⁹-ТГК, включаючи CBD, abn-CBD, (+)-abn-CBD, оліветол, (+)-р-мента-2,8-дієн-1-ол і (-)-р-мента-2,8-дієн-1-ол; їх солі; і їх похідні, включаючи кислоти, етери, естери, аміни і т.п.

Якщо інакше не визначено тут, термін "канабіноїдні домішки" означає інші канабіноїди, ніж транс-(-)-Δ⁹-ТГК, транс-(+)-Δ⁹-ТГК або (±)-Δ⁹-ТГК.

Якщо інакше не визначено тут, генерична назва "Δ⁹-ТГК-карбонова кислота" означає (-)-Δ⁹-ТГК-карбонову кислоту, (+)-Δ⁹-ТГК-карбонову кислоту, або (±)-Δ⁹-ТГК-карбонову кислоту.

Як використовується тут, термін "кристалічний транс-(±)-Δ⁹-ТГК" означає тверду, кристалічну форму Δ⁹-ТГК, що включає транс-(-)-Δ⁹-ТГК і транс-(+)-Δ⁹-ТГК і кількості транс-(-)-Δ⁹-ТГК і транс-(+)-Δ⁹-ТГК становлять принаймні 95%, принаймні 98%, принаймні 99%, принаймні 99,5% або принаймні 99,9% від ваги, виходячи від загальної ваги канабіноїдів. Кристалічність кристалічного транс-(±)-Δ⁹-ТГК представленого винаходу може бути продемонстрована, наприклад, наявністю будь-якого сигналу (iv), визначеного дифракційною рентгенограмою порошку. В одному ілюстративному необмежувальному втіленні, дифракційна рентгенограма порошку кристалічного транс-(±)-Δ⁹-ТГК відповідно до представленого винаходу забезпечить дифракційні дані, частково або повністю еквівалентні представленим в Таблиці 1 і Фіг. 1.

В одному втіленні, кристалічний транс-(±)-Δ⁹-ТГК представленого винаходу включає рацемічну суміш транс-(-)-Δ⁹-ТГК і транс-(+)-Δ⁹-ТГК. У певних втіленнях представленого винаходу, кристалічний транс-(±)-Δ⁹-ТГК включає еквімолярні кількості транс-(-)-Δ⁹-ТГК і транс-(+)-Δ⁹-ТГК. В інших втіленнях представленого винаходу, кристалічний транс-(±)-Δ⁹-ТГК включає, від ваги, від приблизно 40% транс-(-)-Δ⁹-ТГК до приблизно 60% транс-(-)-Δ⁹-ТГК і від приблизно 60% транс-(+)-Δ⁹-ТГК до приблизно 40% транс-(+)-Δ⁹-ТГК, або від приблизно 45% транс-(-)-Δ⁹-ТГК до приблизно 55% транс-(-)-Δ⁹-ТГК і від приблизно 55% транс-(+)-Δ⁹-ТГК до приблизно 45% транс-(+)-Δ⁹-ТГК, або від приблизно 48% транс-(-)-Δ⁹-ТГК до приблизно 52% транс-(-)-Δ⁹-ТГК і від приблизно 52% транс-(+)-Δ⁹-ТГК до приблизно 48% транс-(+)-Δ⁹-ТГК, або від приблизно 49% транс-(-)-Δ⁹-ТГК до приблизно 51% транс-(-)-Δ⁹-ТГК і від приблизно 51% транс-(+)-Δ⁹-ТГК до приблизно 49% транс-(+)-Δ⁹-ТГК.

Кристалічний транс-(±)-Δ⁹-ТГК представленого винаходу може бути поліморфною речовиною, тобто він може існувати в більше, ніж одній кристалічній ідентифікованій формі, наприклад, зокрема "просторова група" або "клас кристалу" Як використовується тут, термін "кристалічний транс-(±)-Δ⁹-ТГК" призначений, щоб охопити всі такі поліморфні кристалічні форми й не призначений, щоб бути обмеженим будь-якою кристалічною формою.

Як використовується тут, термін "активний фармацевтичний інгредієнт" або "API(AFI)", означає будь-яку речовину або суміш речовин, призначених, щоб використовуватися у виготовленні лі-

карського засобу і, коли використовується в виробництві лікарського засобу, стає активним інгредієнтом лікарського засобу. Такі речовини призначені, щоб постачати фармакологічну активність або інший безпосередній ефект при діагностиці, лікуванні, послабленні симптомів або профілактиці захворювання, або впливати на структуру й функції організму.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль," як використовується тут, відноситься до солі, що одержується від API(AFI), що має кислотну функціональну групу, таку як фенольна група, і фармацевтично прийнятної неорганічної або органічної основи. Прийнятні основи включають, але не обмежуються наступними: гідроксиди лужних металів, таких як натрій, калій і літій; гідроксиди лужноземельних металів, таких як кальцій і магній; гідроксиди інших металів, таких як алюміній і цинк; аміак і органічні аміни, такі як незаміщені або гідрокси-заміщені моно-, ди-, або триалкіламіни; дициклогексиламін; трибутиламін; піридин; N-метил, N-етиламін; діетиламін; триетиламін; моно-, біс- або трис-(2-гідрокси-нижчий алкіламін), такий як моно-, біс-, або трис-(2-гідроксиетил)амін, 2-гідрокси-трет-бутиламін, або трис-(гідроксиметил)метиламін, N,N-ди-нижчий алкіл-N-(гідрокси нижчий алкіл)-аміни, такі як N,N-диметил-N-(2-гідроксиетил)амін або три-(2-гідроксиетил)амін; N-метил-D-глюкамін; і амінокислоти, такі як аргінін, лізин, і т.п.

Фармацевтичні композиції представленого винаходу включають кристалічний транс-(±)-Δ⁹-тетрагідроканабінол і фармацевтично прийнятний носій або ексціпієнт. Як використовується тут, термін "носіє" або "ексціпієнт" відноситься до речовини, іншої, ніж активний фармацевтичний інгредієнт (або "API(AFI)"), включений до композиції або дозованої форми представленого винаходу. Носії або ексціпієнти, коли присутні, можуть, без обмеження, бути вибрані із однієї або більше груп, яку складають: зв'язувальні речовини, наповнювачі, допоміжні пресування, дезінтегранти, лубриканти, гліданти, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, консерванти, суспенгатори, диспергатори, оболонкоутворювачі і покриття та будь-які їх комбінації.

Як використовується тут, термін "стереоізомери" є загальним терміном для всіх ізомерів індивідуальних молекул, які відрізняються тільки просторовим розташуванням атомів. Вони включають енантіомери й ізомери сполук з більше, ніж одним хіральним центром, які не є дзеркальними відображеннями один одного (діастереомери).

Термін "хіральний центр" відноситься до атому вуглецю, до якого приєднані чотири різні групи.

Терміни "енантіомер", "енантіомерний" і т.п. відносяться до молекули, що не є накладною на його дзеркальне відображення й, отже, оптично активна, причому, енантіомер обертає площину поляризованого світла в одному напрямку, і його дзеркальне відображення обертає площину поляризованого світла в протилежному напрямку.

Термін "рацемічний" відноситься до суміші різних частин енантіомерів, і які оптично неактивні.

Як використовується тут, терміни "пацієнт" і "суб'єкт" можуть бути використані поперемінно, і означати тварину, особливо ссавця, включаючи, але необмежувальніс коровою, конем, вівцями, свинею, кішкою, собакою, мишею, пацюком, кроликом, гвінейською свинкою і т.д., більш переважний - примат, і найбільш переважний - людина.

Термін "пролонговане вивільнення" визначений для цілей представленого винаходу як вивільнення API(AFI) із дозованої форми при такій швидкості, що концентрації у крові (наприклад, плазмі) підтримані в межах терапевтичного діапазону протягом часу приблизно 8 годин, приблизно 12 годин, або приблизно 24 годин. У переважному втіленні плазменні концентрації транс-(±)-Δ⁹-ТГК підтримуються на субпсихотропному рівні.

Як використовується тут, термін "C_{max}" значає максимальну плазменну концентрацію API(AFI), отриману під час інтервалу дозування.

Як використовується тут, термін "C₂₄" означає плазменну концентрацію API(AFI) на 24-ту годину після введення.

Як використовується тут, термін "співвідношення C₂₄/C_{max}" відноситься до співвідношення плазменної концентрації API(AFI) на 24 годину після призначення до максимальної плазменної концентрації API(AFI), досягнутої в межах інтервалу дозування.

Як використовується тут, термін "несприятливий агент" означає агент, що (а) зменшує або усуває один або більше фармакологічних ефектів терапевтичного засобу, таких як ейфоричний або токсичний ефект, або (b) викликає небажану фізіологічну реакцію, таку як блювота. В одному втіленні, пероральна дозована форма представленого винаходу включає першу композицію і другу композицію, де перша композиція включає кристалічний транс-(±)-Δ⁹-ТГК як API(AFI), і друга композиція включає несприятливий агент. У певних втіленнях несприятливий агент покритий шаром, що істотно не розчиняється в кишковому тракті. Коли така пероральна дозована форма застосовується перорально пацієнтові як цільова (тобто, у формі, в яку не втручаються), тільки істотно вивільняється API(AFI) першої композиції у кишковому тракті пацієнта, а несприятливий агент істотно не вивільняється. Однак, якщо в пероральну дозовану форму будуть втручатися так, що покриття на другій композиції руйнується, потім несприятливий агент буде також істотно вивільнятися, таким чином зменшуючи ейфоричний ефект першої композиції або викликаючи небажану фізіологічну реакцію.

5.2 Способи виділення транс-(±)-Δ⁹-ТГК

Транс-(±)-Δ⁹-ТГК може бути екстрагований і очищений від рослинного матеріалу *Cannabis sativa*, відповідно до способів, розкритих у даній галузі (див., наприклад, WO 03/064407 A2; Turket al. (1971) J. Pharm. Pharmac. 23: 190-195; Y. Gaoni і інші, J. Am. Chem. Soc. 93:217 (1971); and U.S. Patent No.6,365,416 B1 to Elsohly et al.). Наприклад, відповідно до одного опублікованого способу, вимочений або здрібнений у порошок рослинний матеріал може бути екстрагований неполярним розчинником, таким як гексан і одержаний екстракт, піддають хроматографії на колон-

ці силікагелю. Вибрані фракції можуть бути об'єднані й піддані фракційній дистиляції під вакуумом, щоб забезпечити приблизно 90% чистий ТГК. Додаткове очищення із залученням другої дистиляції або очищення HPLC, може забезпечити істотно чистий ТГК (see U.S. Patent No.6,365,416 B1). В іншому підході (R.F. Turk і інші, J. Pharm. Pharmac. 23:190-195 (1971)), транс-(-)- Δ^9 -ТГК може виділений із рослинної тканини марихуани, але продукт може містити невизначену кількість карбонових прекурсорів ТГК. В обох випадках рослинні екстракти можуть містити транс-(-)- Δ^9 -ТГК, так само як домішки, такі як ізомери канабіноїдів, від яких повинна бути відділена бажана композиція.

Транс-(-)- Δ^9 -ТГК може хімічно синтезуватися відповідно до способів, розкритих у даній галузі. Наприклад, патент США 3 560 528 Petrizilka описує реакцію суміші цис/транс (+)-р-мента-2,8-дієн-1-олу з оліветолом у присутності кислотного каталізатора, такого як моногідрат п-толуолсульфонової кислоти ("PTSA-H₂O") або трифтороцтової кислоти як агента дегідратації при дефлегмації бензолу, щоб забезпечити (-)- Δ^8 -ТГК, який може бути перетворений до транс-(-)- Δ^9 -ТГК додаванням HCl з послідовним дегідрохлоруванням (див. Y. Mechoulam і ін., J.Am. Chem. Soc. 89:4553 (1967); і R. Mechoulam і ін., J.Am. Chem. Soc. 94:6159(1972)).

Патент США 4 025 516 Razdan і ін. описує реакцію суміші цис/транс (+)-р-мента-2,8-дієн-1-олу з оліветолом в інертному органічному розчиннику в присутності надлишку нелужного агента дегідратації й кислотного каталізатора, щоб утворити транс-(-)- Δ^9 -ТГК. Цей патент також описує реакцію (-)-канабідіолу ("(-)-CBD", або "(-)-анормальний-CBD" ("(-)-abn-CBD")) з кислотою Льюїса, такою як діетиловий етер трифториду бору ("BF₃Et₂O") в інертному розчиннику при безводних умовах, щоб утворити транс-(-)- Δ^9 -ТГК (також див. WO 03/070506).

R. K. Razdan і ін., J.Am. Chem. Soc. 96:5860 (1974) описує реакцію суміші цис/транс (+)-р-мента-2,8-дієн-1-олу з оліветолом у присутності 1% BF₃Et₂O, метилхлориду й безводного сульфату магнію, щоб утворити транс-(-)- Δ^9 -ТГК.

Патент США 4 381 399 Olsen і ін. описує спосіб відокремлення транс-(-)- Δ^9 -ТГК від сирої синтетичної суміші, спосіб, що включає естерифікацію сирої суміші, виділення одержаного транс-(-)- Δ^9 -ТГК естеру, гідроліз естеру і дистиляцію транс-(-)- Δ^9 -ТГК під зниженим тиском. Додаткові способи синтезу Δ^9 -ТГК розкриті в патенті США 5 227 537 Stoss і ін.; в Razdan і ін. (1975) *Experientia* 31:16; і в PCT WO 02/096899 A1.

На додаток до тих способів, розкритих у даній галузі, даний винахід і розкриття заявки на тимчасовий патент США 60/630,556 забезпечують способи одержання композицій, що включають принаймні 98%, принаймні 99%, принаймні 99,5% або принаймні 99,9мас.% транс-(-)- Δ^9 -ТГК, виходячи із загальної кількості канабіноїдів. Більш конкретно, описаний тут спосіб фракціонування транс-(±)- Δ^9 -ТГК, наприклад кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК на хіральній стаціонарній фазі, щоб забезпечити транс-(-)- Δ^9 -ТГК. Не обмежуючись теорією, даний

винахідник вважає, що канабіноїдні домішки, що зазвичай представлені в Δ^9 -ТГК композиціях, істотно або повністю вилучені, коли транс-(-)- Δ^9 -ТГК і транс-(+)- Δ^9 -ТГК утворюють кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК. Таким чином, послідовне повторне розчинення транс-(±)- Δ^9 -ТГК, отриманого із кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК з елюентом на хіральній стаціонарній фазі забезпечує композицію, що включає принаймні 98мас.% транс-(-)- Δ^9 -ТГК, виходячи із загальної кількості канабіноїдів у композиції. Таким чином, у цьому втіленні, транс-(-)- Δ^9 -ТГК, що може використовуватися на стадії кристалізації, може бути повторно використаний або "рециркульований" від попереднього розчину транс-(±)- Δ^9 -ТГК на хіральній стаціонарній фазі, наприклад, як описано в Розділі 4.6, нижче.

5.3 Способи виділення транс-(+)- Δ^9 -ТГК

Транс-(+)- Δ^9 -ТГК, що, як відомо, не зустрічається в природі, може бути одержаний відомими синтетичними способами, включаючи, але необмежуючись, реакцію (+)- Δ^8 -ТГК з HCl, з наступним дегідрохлоруванням (див. R. Mechoulam і ін., J.Am. Chem. Soc. 94:6159 (1972)). Альтернативно, транс-(+)- Δ^9 -ТГК може синтезуватися відповідно до інших способів, розкритих у даній галузі (Патент США 3 560 528 Petrizilka; Y. Mechoulam і ін., J.Am. Chem. Soc. 89:4553 (1967); Патент США 4 025 516 Razdan і ін.; R. K. Razdan і ін., J.Am. Chem. Soc. 96:5860 (1974)), забезпечуючи енантіомерно чистий (-)-р-мента-2,8-дієн-1-ол, використовуваний як реагент, що реагував з оліветолом, щоб забезпечити проміжну сполуку (тобто, канабідіол), що в остаточному підсумку може бути перетворений до транс-(+)- Δ^9 -ТГК. Транс-(+)- Δ^9 -ТГК може бути отриманий способами, описаними в Розділі 6, нижче.

На додаток до способів, розкритих у даній галузі, даний винахід і розкриття заявки на тимчасовий патент США 60/630,556 забезпечують способи одержання композицій, що включають принаймні 98%, принаймні 99%, принаймні 99,5% або принаймні 99,9мас.% транс-(+)- Δ^9 -ТГК, виходячи із загальної кількості канабіноїдів у композиції. Більш конкретно, описаний тут спосіб фракціонування транс-(±)- Δ^9 -ТГК, наприклад кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК на хіральній стаціонарній фазі, щоб забезпечити транс-(+)- Δ^9 -ТГК композицію. Не обмежуючись теорією, даний винахідник вважає, що канабіноїдні домішки, що зазвичай представлені в Δ^9 -ТГК композиціях, істотно або повністю вилучені, коли транс-(-)- Δ^9 -ТГК і транс-(+)- Δ^9 -ТГК утворюють кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК. Таким чином, послідовне повторне розчинення транс-(±)- Δ^9 -ТГК, отриманого із кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК елююванням розчинником на хіральній стаціонарній фазі забезпечує композицію, що включає принаймні 98%, принаймні 99%, принаймні 99,5% або принаймні 99,9мас.% транс-(+)- Δ^9 -ТГК, виходячи із загальної кількості канабіноїдів у композиції. Таким чином, у цьому втіленні, транс-(+)- Δ^9 -ТГК, що може використовуватися на стадії кристалізації, може бути повторно використаний або рециркульований від попереднього розчину транс-(±)- Δ^9 -ТГК на хіральній стаціонарній фазі, наприклад, як описано в Розділі 4.6, нижче.

Інший хроматографічний підхід до ізоляції енантіомерних форм Δ^9 -ТГК розкритий в S. L. Levin і ін., J. Chromatogr. 654:53-64 (1993), що описує спосіб для розрізнення транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК із композиції, що включає еквімолярну кількість транс(-)- і транс(+)-енантіомерів. Цей хроматографічний розподіл може бути виконаний на колонці, що включає амілозу трис(3,5-диметилфенілкарбамат) стаціонарної фази, імобілізованої на силікагелі.

5.4 Способи виділення сумішей транс(\pm)- Δ^9 -ТГК

Суміш енантіомерів, що включають і транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК може бути отримана прямим хімічним синтезом. Коли використовується такий синтетичний спосіб, співвідношення транс(-)- Δ^9 -ТГК до транс(+)- Δ^9 -ТГК може змінитися залежно від оптичної чистоти реагентів і вибору способу синтезу. Таким чином, транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК може бути отримані у приблизно еквімолярній кількості синтетичним шляхом, використовуючи рацемічні реагенти. Необмежувальні способи одержання суміші транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК прямим синтетичним шляхом включають реакцію цитрала і оліветолу у присутності кислоти Льюїса (див. R. Mechoulam і ін., J. Am. Chem. Soc. 94:6159 (1972)), або гідролізом (\pm)-1-м-нітробензолсульфонат-6а, 10а-транс- Δ^9 -ТГК з NaOH у водному метанолі (К.Е. Fahrenholtz і ін., J. Am. Chem. Soc. 89:5934-5941 (1967)). Більш конкретно, К.Е. Fahrenholtz і ін., J. Am. Chem. Soc. 89:5934-5941 (1967) описує синтез суміші dl- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і dl- Δ^8 -тетрагідроканабінолу (співвідношення 74:26) після реакції 9-хлор-6а,7,8,9,10,10а-гексагідро-6,6,9-триметил-3-пентил-6Н-бензо[с]хромен-1-олу з гідридом натрію. Це посилення також описує гідроліз (\pm)-1-м-нітробензолсульфонат-6а,10а-транс- Δ^9 -тетрагідроканабінолу з NaOH у водному метанолі, щоб забезпечити транс(\pm)- Δ^9 -ТГК, що міг би згодом бути кристалізований з гексану як легкі коричневі кристали. В іншому підході, описаному в наприклад Taylor і ін., J. Am. Chem. Soc. 88:367 (1966), цитраль може реагувати з оліветолом в підкисленому етанолі, щоб утворити транс(\pm)- Δ^9 -ТГК приблизно 35% вихід. Альтернативно, транс(\pm)- Δ^9 -ТГК може бути отриманий способами, описаними в Розділі 6, нижче.

5.5 Способи виділення кристалічного транс(\pm)- Δ^9 -ТГК

Кристалічний транс(\pm)- Δ^9 -ТГК, корисний в представленому винаході може бути отриманий будь-яким відомим або пізніше розвиненим способом. Наприклад, необмежувальний спосіб одержання кристалічного транс(\pm)- Δ^9 -ТГК включає кристалізацію з першої композиції, що включає транс(-)- Δ^9 -ТГК, транс(+)- Δ^9 -ТГК, і неполярний органічний розчинник, щоб одержати кристалічний транс(\pm)- Δ^9 -ТГК, як описано нижче.

Композиції, що включають транс(-)- Δ^9 -ТГК, транс(+)- Δ^9 -ТГК, і транс(\pm)- Δ^9 -ТГК, корисні для очищення кристалічного транс(\pm)- Δ^9 -ТГК можуть бути отримані способами, описаними в Розділах 4.2, 4.3. і 4.4 вище, відповідно, так само як у Розділі 6, нижче. На додаток до тих способів, в іншому

втіленні, транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК, що може використовуватися на стадії кристалізації (описаний нижче) може бути отриманий від похідних транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК. Наприклад, суміш транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК може реагувати із фенольною захисною групою, такою як м-нітробензолсульфонат і кристалізуватися, щоб забезпечити 2-м-нітробензолсульфонат(\pm)- Δ^9 -ТГК (див. патент США 3 507 885 Fahrenholtz; і К.Е. Fahrenholtz і ін., J. Am. Chem. Soc. 89:5934-5491 (1967)). З 2-м-нітробензолсульфонат(\pm)- Δ^9 -ТГК потім може бути знятий захист і одержана композиція, що включає транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК може бути кристалізована із композиції, що містить транс(-)- Δ^9 -ТГК, транс(+)- Δ^9 -ТГК і неполярний органічний розчинник, щоб одержати кристалічний транс(\pm)- Δ^9 -ТГК.

В іншому втіленні, певні домішки в транс(+)- Δ^9 -ТГК, транс(-)- Δ^9 -ТГК, та/або транс(\pm)- Δ^9 -ТГК можуть бути вилучені згідно „способу очищення Δ^9 -ТГК”, розкритого нижче, перед використанням Δ^9 -ТГК на стадії кристалізації. Цей спосіб очищення Δ^9 -ТГК включає "стадія каустичного контактування", в якій транс(+)- Δ^9 -ТГК, транс(-)- Δ^9 -ТГК, та/або транс(\pm)- Δ^9 -ТГК композиція, що буде очищена, контактує з основою. Ця перша стадія надає спиртово-каустичну фазу, яка на другій стадії Δ^9 -ТГК способу очищення контактує з кислотою, щоб забезпечити оброблену кислотою спиртову фазу, у якій, даний винахідник вважає, що транс(+)- Δ^9 -ТГК і транс(-)- Δ^9 -ТГК не розчинні.

Кристалічний транс(\pm)- Δ^9 -ТГК може також бути отриманий, кристалізуванням транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК із композиції, що включає транс(-)- Δ^9 -ТГК, транс(+)- Δ^9 -ТГК і неполярний органічний розчинник ("стадія кристалізації"), щоб одержати кристалічний транс(\pm)- Δ^9 -ТГК і рідку фазу. Композиції, що включають транс(-)- Δ^9 -ТГК, транс(+)- Δ^9 -ТГК і неполярний органічний розчинник, корисні для стадії кристалізації, можуть бути отримані будь-яким відомим або пізніше розвиненим способом. Наприклад, кристалічний транс(\pm)- Δ^9 -ТГК може бути отриманий, контактуванням із прийнятною кількістю транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК з неполярним органічним розчинником. Порядок додавання транс(-)- Δ^9 -ТГК, транс(+)- Δ^9 -ТГК і неполярного органічного розчинника не важливий і можуть бути виконані послідовно або по-суті одночасно. Як приклад, транс(-)- Δ^9 -ТГК, необов'язково в присутності неполярного органічного розчинника і транс(+)- Δ^9 -ТГК, необов'язково в присутності неполярного органічного розчинника, можуть бути додані до неполярного органічного розчинника. Аналогічно, транс(+)- Δ^9 -ТГК у присутності неполярного органічного розчинника й транс(-)- Δ^9 -ТГК у присутності неполярного органічного розчинника можуть бути змішані.

Співвідношення транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК, використовуваного на стадії кристалізації може змінитися в певних межах. В одному втіленні транс(-)- Δ^9 -ТГК є присутнім у кількості від приблизно 0,75 до приблизно 1,25 молярних еквівалентів на молярний еквівалент транс(+)- Δ^9 -ТГК. В іншому втіленні транс(-)- Δ^9 -ТГК є присутнім у кількості від приблизно 0,9 до приблизно 1,1 молярних екві-

валентів на молярний еквівалент транс-(+)- Δ^9 -ТГК. В іншому втіленні транс-(-)- Δ^9 -ТГК є присутнім у кількості від приблизно 0,95 до приблизно 1,05 молярних еквівалентів на молярний еквівалент транс-(+)- Δ^9 -ТГК. В іншому втіленні транс-(-)- Δ^9 -ТГК є присутнім у кількості приблизно 1 молярний еквівалент на молярний еквівалент транс-(+)- Δ^9 -ТГК.

Необмежувальні приклади неполярних органічних розчинників, які корисні на стадії кристалізації, включають аліфатичні вуглеводні (C_4 - C_{10}), такі як лінійно-ланцюговий аліфатичний вуглеводень, розгалужений аліфатичний вуглеводень або циклічний аліфатичний вуглеводень, такий як бутан, пентан, гексан, гептан, октан, нонан або декан або будь-які їх суміші.

В одному втіленні неполярний органічний розчинник, використовуваний на стадії кристалізації, є лінійно-ланцюговим або розгалужено-ланцюговим гептаном. В іншому втіленні, неполярний органічний розчинник, використовуваний на стадії кристалізації, є: пентан, гексан, гептан, октан або ізооктан. У певному втіленні, неполярний органічний розчинник, використовуваний на стадії кристалізації, є n-гептан.

Кількість неполярного органічного розчинника, що може використовуватися на стадії кристалізації, може варіюватися й буде залежати, зокрема, від кількості і типу канабіноїдних домішок і температури. Як правило, неполярний органічний розчинник може бути присутнім у кількості, достатній, щоб забезпечити суміш, що має Δ^9 -ТГК концентрацію приблизно від 1% до приблизно 95%, переважно приблизно від 20% до приблизно 75%, більш переважно приблизно від 40% до приблизно 60% від ваги, базуючись на загальній кількості Δ^9 -ТГК і неполярного органічного розчинника.

Стадія кристалізації може бути виконана протягом певного часу і при температурі, достатній, щоб забезпечити кристали транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК. Час, достатній, щоб кристалізувати транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК може бути приблизно від 1 години до приблизно 200 годин; або приблизно від 5 годин до приблизно 150 годин; або приблизно від 25 годин до приблизно 100 годин; або приблизно від 30 годин до приблизно 75 годин.

Як правило, діапазон температур, достатній, щоб одержати кристалічний транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК може бути від приблизно -78°C до приблизно 100°C; від приблизно -50°C до приблизно 25°C; від приблизно -30°C до приблизно 0°C; або від приблизно -25°C до приблизно -15°C.

У певних втіленнях стадія кристалізації може бути виконана при двох або більше різних температурах. В одному втіленні, композиція, що включає транс-(-)- Δ^9 -ТГК, транс-(+)- Δ^9 -ТГК і неполярний органічний розчинник може бути одержана при першій температурі, наприклад, 20°C або вище. Не обмежуючись теорією, даний винахідник вважає, що утворення композиції при температурі 20°C або вище, може збільшити розчинність транс-(-)- Δ^9 -ТГК і транс-(+)- Δ^9 -ТГК у неполярному органічному розчиннику. Температура суміші може бути потім зменшена до другої температури, наприклад, 0°C або нижче. Не обмежуючись теорією,

даний винахідник вважає, що витримування суміші при температурі 0°C або нижче, може зменшити розчинність транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК і викликати кристалізацію. Довільно, температура суміші може бути, крім того, зменшена до наприклад, від -15°C до -20°C, щоб поліпшити процес кристалізації транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК.

В одному втіленні, транс-(-)- Δ^9 -ТГК і транс-(+)- Δ^9 -ТГК розчиняли в неполярному органічному розчиннику; одержаний розчин охолоджували до приблизно -15°C; і одержаний кристалічний транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК відділяли від рідкої фази.

Стадія кристалізації може бути виконана у присутності затравлювального кристалу. Як правило, затравлювальний кристал, коли використовується, може бути доданий до охолодженої (наприклад, 0°C або нижче) суміші, що включає транс-(-)- Δ^9 -ТГК, транс-(+)- Δ^9 -ТГК і неполярний органічний розчинник. В одному втіленні затравлювальний кристал - кристалічний транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК.

Просування стадії кристалізації може бути перевірене візуально або використовуючи звичайні аналітичні способи, такі як, наприклад, тонкошарова хроматографія ("TLC"), високоефективна рідинна хроматографія ("HPLC"), газова хроматографія ("GC"), газорідинна хроматографія ("GLC"), інфрачервона спектроскопія ("IR"), спектроскопія комбінаційного розсіювання ("Raman") або спектроскопія ядерного магнітного резонансу ("ЯМР"), така як 1H або ^{13}C ЯМР.

Стадія кристалізації може бути виконана під зниженим тиском, атмосферному тиску або підвищеному тиску. У певному втіленні, стадія кристалізації виконується при атмосферному тиску.

Як відзначено вище, певні домішки можуть бути вилучені із композицій транс-(-)- Δ^9 -ТГК, транс-(+)- Δ^9 -ТГК, та/або транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК до виконання стадії кристалізації. Необмежувальні способи видалення домішок до виконання стадії кристалізації включають колонкову хроматографію або екстракцію при основних умовах, як описано тут нижче.

В одному втіленні, транс-(+)- Δ^9 -ТГК, транс-(-)- Δ^9 -ТГК або транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК можуть контактувати з основою до виконання стадії кристалізації.

В іншому втіленні, транс-(+)- Δ^9 -ТГК, транс-(-)- Δ^9 -ТГК, або транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК може бути очищений, використовуючи „спосіб очищення Δ^9 -ТГК," що включає контактування транс-(+)- Δ^9 -ТГК, транс-(-)- Δ^9 -ТГК або транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК, відповідно, з першим водо-незмішуваним органічним розчинником, водозмішуваним спиртом, водою і гідроксидом лужного металу ("Каустична стадія контактування"), щоб утворити біфазну суміш, що включає (i) першу органічну фазу й (ii) спиртово-каустичну фазу, що включає транс-(+)- Δ^9 -ТГК, транс-(-)- Δ^9 -ТГК або транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК. Не обмежуючись теорією, даний винахідник вважає, що каустична стадія контактування служить для видалення домішок із транс-(+)- Δ^9 -НС-, транс-(-)- Δ^9 -ТГК або транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК-місткої спиртово-каустичної фази в першу органічну фазу, які інакше перешкоджали б або запобігали б транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК кристалізації.

Кількість гідроксиду лужного металу, такого як NaOH, KOH, LiOH або CsOH, переважно NaOH

або КОН, що буде використовуватися в стадії каустичного контактування, зазвичай, розташовується у діапазоні від приблизно 1 до приблизно 1000 молярних еквівалентів, від приблизно 10 до приблизно 100 молярних еквівалентів, або від приблизно 25 до приблизно 55 молярних еквівалентів на молярний еквівалент транс-(+)- Δ^9 -ТГК, транс-(-)- Δ^9 -ТГК або транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК.

Необмежувальні приклади водозмішуваних спиртів, що можуть використовуватися в стадії каустичного контактування, включає метанол, етанол, ізопропанол або будь-яку їх комбінацію. У певному втіленні, водозмішуваний спирт - метанол.

Кількість водо-змішуваного спирту, що може використовуватися в стадії каустичного контактування зазвичай, приблизно від 1 частини до приблизно 100 частин від ваги, приблизно від 1 частини до приблизно 25 частин від ваги, або приблизно від 5 частин до приблизно 10 частин від ваги, виходячи із ваги гідроксиду лужного металу.

Необмежувальні приклади першого водо-незмішуваного органічного розчинника, корисного в стадії каустичного контактування, включають неполярні органічні розчинники, описані вище для стадії кристалізації. У певному втіленні, перший водо-незмішуваний розчинник - н-гептан.

Кількість першого водо-незмішуваного органічного розчинника, використовуваного в стадії каустичного контактування зазвичай, може бути приблизно від 1 частини до приблизно 1000 частин від ваги, приблизно від 5 частин до приблизно 100 частин від ваги, або приблизно від 5 частин до приблизно 20 частин від ваги, виходячи із ваги Δ^9 -ТГК.

Каустична стадія контактування, може бути виконана способами, відомими в даній галузі, такий як, але не обмежується, перемішуванням, зтрушуванням, протипотоковим каскадом, ультразвуковим змішуванням або перекачуванням насосом. Стадію каустичного контактування можна також здійснити способами, корисними для рідино-рідинної екстракції (див., наприклад, Lo і інші, "Extraction," in 7 Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol. 349-381 (4th ed. 1993), що включено тут посиланням.

Стадію каустичного контактування зазвичай можна виконувати за період часу приблизно від 0,25 годин до приблизно 50 годин, або приблизно від 0,25 годин до приблизно 10 годин, або приблизно від 0,25 годин до приблизно 2 годин.

Стадія каустичного контактування, зазвичай виконується в температурному діапазоні від приблизно 0°C до приблизно 100°C, або від приблизно 20°C до приблизно 50°C, або від приблизно 20°C до приблизно 30°C.

Стадія каустичного контактування, може бути виконана під зниженим тиском, або при атмосферному тиску (тобто, приблизно 1 атмосфера), або при підвищеному тиску. У певному втіленні стадія каустичного контактування виконана при атмосферному тиску. Просування стадії каустичного контактування може бути перевірено, використовуючи звичайні способи, такі як описані вище для стадії кристалізації.

Спосіб очищення Δ^9 -ТГК може, крім того, включати другу стадію, у якій спиртово-каустична фаза контактує з кислотою, щоб забезпечити оброблену кислотою спиртову фазу. Не обмежуючись теорією, даний винахідник вважає, що Δ^9 -ТГК є незмішуваним в підкисленій спиртовій фазі. Необмежувальні приклади кислот, корисних у цій другій стадії, включає лимонну кислоту, оцтову кислоту і т.п.. У певному втіленні кислота - лимонна кислота.

Як правило, кислота може бути додана в кількості, достатній, щоб досягти рН від приблизно 5 до приблизно 9, від приблизно 6 до приблизно 8, або від приблизно 7 до приблизно 8.

Спосіб очищення Δ^9 -ТГК може, крім того, включати контактування обробленої кислотою спиртової фази другим водо-незмішуваним органічним розчинником з утворенням: (i) другу органічну фазу, що включає Δ^9 -ТГК; і (ii) оброблену кислотою спиртову фазу.

Необмежувальні приклади других водо-незмішуваних органічних розчинників, корисних для контактування з обробленою кислотою спиртовою фазою, щоб утворити другу органічну фазу, що містить Δ^9 -ТГК, включає неполярні органічні розчинники, описані вище для стадії кристалізації. В одному втіленні, другий водо-незмішуваний органічний розчинник - н-гептан. Кількість другого водо-незмішуваного органічного розчинника, використовуваного зазвичай, може бути приблизно від 1 частини до приблизно 1000 частин від ваги, або приблизно від 1 частини до приблизно 50 частин від ваги, або приблизно від 1 частини до приблизно 10 частин від ваги, виходячи із ваги Δ^9 -ТГК. Способи, корисні для контактування обробленої кислотою спиртової фази із другим водо-незмішуваним органічним розчинником, включають описані вище для стадії каустичного контактування.

Спосіб очищення Δ^9 -ТГК може, крім того, включати відділення другої органічної фази від обробленої кислотою спиртової фази. Способи, корисні для відділення другої органічної фази від обробленої кислотою спиртової фази, включають описані вище для відокремлення першої органічної фази від спиртово-каустичної фази. Після відокремлення від обробленої кислотою спиртової фази, друга органічна фаза може бути висушена, наприклад, азеотропною дистиляцією та/або контактуванням із другою органічною фазою сушильним агентом (наприклад, Na_2SO_4 або MgSO_4).

Спосіб очищення Δ^9 -ТГК може, крім того, включати стадію концентрування другої органічної фази, щоб утворити концентровану другу органічну фазу, що містить Δ^9 -ТГК, наприклад дистиляцією. Дистиляція може бути виконана при підвищеному тиску, атмосферному тиску, або при зниженому тиску. В одному втіленні дистиляція виконана при атмосферному тиску. В іншому втіленні дистиляція виконана при зниженому тиску.

Спосіб очищення Δ^9 -ТГК може, крім того, включати контактування концентрованої другої органічної фази з неполярним органічним розчинником з утворенням першої органічної композиції, що містить Δ^9 -ТГК. Кількість і тип неполярного ор-

ганічного розчинника можуть бути будь-якими з описаних вище на стадії кристалізації для неполярного органічного розчинника.

В одному втіленні Δ^9 -ТГК, використовуваний в способі очищення Δ^9 -ТГК, включає транс(-)- Δ^9 -ТГК. В іншому втіленні Δ^9 -ТГК, використовуваний в способі очищення Δ^9 -ТГК, включає транс(+)- Δ^9 -ТГК. В іншому втіленні, транс- Δ^9 -ТГК, використовуваний в способі очищення Δ^9 -ТГК включає і транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК. У певних втіленнях транс(-)- Δ^9 -ТГК є присутнім у діапазоні від приблизно 0,75 до приблизно 1,25 молярних еквівалентів на молярний еквівалент транс(+)- Δ^9 -ТГК.

Спосіб очищення Δ^9 -ТГК може, крім того, включати додавання транс(-)- Δ^9 -ТГК або транс(+)- Δ^9 -ТГК до першої органічної композиції в кількості, достатній, щоб забезпечити другу органічну композицію, що включає транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК, де транс(-)- Δ^9 -ТГК є присутнім переважно в кількості від приблизно 0,75 до приблизно 1,25 молярних еквівалентів на молярний еквівалент транс(+)- Δ^9 -ТГК, і кристалізацію транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК, щоб одержати кристалічний транс(±)- Δ^9 -ТГК, як описано вище для стадії кристалізації.

Спосіб очищення Δ^9 -ТГК може, крім того, включати можливість кристалізації транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК з першої органічної композиції, щоб одержати кристалічний транс(±)- Δ^9 -ТГК, як описано вище для стадії кристалізації, де (а) перша органічна композиція включає транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК, і (b) транс(-)- Δ^9 -ТГК є присутнім у першій органічній композиції переважно в кількості від приблизно 0,75 до приблизно 1,25 молярних еквівалентів на молярний еквівалент транс(+)- Δ^9 -ТГК.

В одному втіленні, спосіб для одержання кристалічного транс(±)- Δ^9 -ТГК, включає можливість кристалізації транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК, із першої композиції, що містить транс(-)- Δ^9 -ТГК, транс(+)- Δ^9 -ТГК і неполярний органічний розчинник, щоб одержати кристалічний транс(±)- Δ^9 -ТГК, де транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК були отримані шляхом: (а) утворення двофазної композиції, що включає (i) першу органічну фазу, що містить перший водо-незмішуваний органічний розчинник, і (ii) спиртово-каустичну фазу, що містить транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК; і (b) відокремлення транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК від спиртово-каустичної фази.

Способи одержання двофазної композиції, так само як кількість і тип водо-незмішуваного органічного розчинника, водо-змішуваного спирту, води і гідроксиду лужного металу можуть бути вибрані з описаних вище для стадії каустичного контактування. Точно так само, способи відокремлення транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК від спиртово-каустичної фази, і способи одержання першої композиції, що включає (i) транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК стадії (b) і (ii) неполярний органічний розчинник, можуть бути вибрані із способів, описаних вище для способу очищення Δ^9 -ТГК.

Після одержання, кристалічний транс(±)- Δ^9 -ТГК, одержаний на стадії кристалізації може бути відділений від рідкої фази способами, відомими в

даній галузі. Способи відокремлення кристалічного транс(±)- Δ^9 -ТГК від рідкої фази можуть включати, наприклад, фільтрацію, центрифугування, декантацію або їх комбінацію. У певному втіленні, кристалічний транс(±)- Δ^9 -ТГК відділений від рідкої фази фільтрацією.

Кристалічний транс(±)- Δ^9 -ТГК, одержаний на стадії кристалізації може необов'язково бути промитий органічним розчинником і відділений від рідкої фази, як описано вище. Коли кристалічний транс(±)- Δ^9 -ТГК промивають, температура органічного розчинника, може бути різною. Як правило, однак, відбувається органічним розчинником при температурі від приблизно -78°C до приблизно 50°C, від приблизно -30°C до приблизно 30°C, або від приблизно -20°C до приблизно 25°C.

Приклади корисних органічних розчинників для промивання включають будь-який з неполярних органічних розчинників, описаних вище. У певному втіленні органічним розчинником для промивання є н-гептан.

Відділений транс(±)- Δ^9 -ТГК може необов'язково бути висушений. Висушування може бути виконане при атмосферному тиску, необов'язково за допомогою газу, такого як сухе повітря, азот, гелій, аргон або подібні. Альтернативно, транс(±)- Δ^9 -ТГК може бути висушений під зниженим тиском.

Коли відділений транс(±)- Δ^9 -ТГК висушують, температура висушування може варіюватися. Як правило, висушування може бути виконане при температурі приблизно від -25° до приблизно 65°C, або приблизно від 0° до приблизно 60°C, або приблизно від 25° до приблизно 50°C.

Як правило, транс(±)- Δ^9 -ТГК, отриманий на стадії кристалізації включає принаймні 95мас.%, або принаймні 98мас.%, або принаймні 99%, або принаймні 99,5%, або принаймні 99,9мас.% транс(-)- Δ^9 -ТГК і транс(+)- Δ^9 -ТГК, виходячи із загальної кількості канабіноїдів.

5.6 Стадія розділення

Відділений транс(±)- Δ^9 -ТГК, що може бути одержаний відповідно до способів, розкритих у попередньому розділі, може бути розділений на хіральній стаціонарній фазі, щоб забезпечити очищений транс(-)- Δ^9 -ТГК і очищений транс(+)- Δ^9 -ТГК, як бажано. Таким чином, відповідно до представленого винаходу, транс(±)- Δ^9 -ТГК отриманий із кристалічного транс(±)- Δ^9 -ТГК і елюент можуть контактувати з хіральною стаціонарною фазою, щоб розділити транс(-) і (+)-енантіомери ("Стадія розділення"). Це може забезпечити композицію, що включає принаймні 98мас.% транс(-)- Δ^9 -ТГК або принаймні 98мас.% транс(+)- Δ^9 -ТГК, виходячи із загальної кількості канабіноїдів. В подальшому переважному втіленні винаходу композиції включають принаймні 99%, переважно принаймні 99,5% і більш переважно 99,9мас.% транс(-)- Δ^9 -ТГК або транс(+)- Δ^9 -ТГК, виходячи із загальної кількості канабіноїдів. Не обмежуючись теорією, даний винахідник вважає, що при розділенні транс(±)- Δ^9 -ТГК, отриманого з кристалічного транс(±)- Δ^9 -ТГК можна забезпечити транс(-)- Δ^9 -ТГК або транс(+)- Δ^9 -ТГК композицію, що має дуже низькі рівні або не має канабіноїдних домішок,

знайдених в транс-(-)- Δ^9 -ТГК або транс-(+)- Δ^9 -ТГК, отриманих попередніми способами.

Композиція, що включає транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК, використовуваний у стадії розділення може, містити кількість транс-(-)- Δ^9 -ТГК, що є меншою ніж, еквівалентна або більше, ніж кількість транс-(+)- Δ^9 -ТГК. Наприклад, композиція, що включає (\pm)- Δ^9 -ТГК, може бути отримана шляхом змішування кристалічного (\pm)- Δ^9 -ТГК з транс-(-)- Δ^9 -ТГК композицією та/або транс-(+)- Δ^9 -ТГК до здійснення стадії розділення. Як правило, композиція, що включає транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК, може містити еквімолярні кількості транс-(-)- Δ^9 -ТГК і транс-(+)- Δ^9 -ТГК.

Будь-яка відома або пізніше розвинена хіральна стаціонарна фаза або спосіб, корисний для розділення транс-(-)- Δ^9 -ТГК і транс-(+)- Δ^9 -ТГК може використовуватися. Наприклад, спосіб для розділення транс-(-)- Δ^9 -ТГК і транс-(+)- Δ^9 -ТГК енантіомерів на хіральній стаціонарній фазі описаний у S. L. Levin і ін., J. Chromatogr. 654:53-64 (1993)). Як правило, хіральна стаціонарна фаза може містити хіральну групу або похідну, мобілізовану на основі такої як, наприклад, полімер або неорганічний оксид. Необмежувачий приклад корисної полімерної основи - гранули полістиролу. Необмежувальні приклади корисних неорганічних основ включають кремній, силікат магнію, магній, оксид алюмінію і молекулярні сита. В одному втіленні неорганічна оксидна основа - кремній. Імобілізована хіральна похідна включає принаймні один хіральний центр. Необмежувальні приклади корисних хіральних похідних включають трис(арилкарбаматні) похідні сахариди такі як, наприклад, амілоза, целюлоза, хітозин, ксилан, курдлан, декстран і інулан. В одному втіленні сахаридом є амілоза. В одному втіленні трис(арилкарбамат) є трис(3,5-диметилфенілкарбамат); трис (4-хлорфенілкарбамат); (4-метилкарбамат)трис; (4-метилбензоат)трис; або трис [(S)-фенілетилкарбамат]. В іншому втіленні, трис(арилкарбамат)-трис(3,5-диметилфенілкарбамат). В іншому втіленні, хіральна стаціонарна фаза - амілоза трис(3,5-диметилкарбонат), імобілізований на кремнії, доступному як Chiralpak[®] AD[™] Chemical Industries Daicel, Токіо, Японія.

Інші необмежувальні приклади корисних хіральних стаціонарних фаз включають триацетат целюлози; трибензоат целюлози; етиловий естер полі-[(S)-N-акрилолфенілаланіну]; 3,5-динітробензоілфенілгліцин; поперечно-зшитий ди-(3,5-диметилбензоіл)-L діалілтартрамід", поперечно-зшитий ди-(4-трет-бутилбензоіл)-L діалілтартрамід; і тетрагідро-амінофенантрен 3,5-динітробензамід (див. E.R. Francotte, J. Chromatogr. 906:379-397 (2001)).

Як правило, концентрований розчин транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК і елюента можуть бути додані до верхньої частини колонки, що містить хіральну стаціонарну фазу. Транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК може бути потім елюований елюентом (тобто, мобільна фаза), щоб забезпечити елюент, що містить транс-(-)- Δ^9 -ТГК або транс-(+)- Δ^9 -ТГК.

Стадія розділення може бути виконана, за допомогою серійну хроматографію, безперервну

хроматографію або хроматографією рухомого шару (див., наприклад, E.R. Francotte, J. Chromatogr. 906:379-397 (2001)). В одному втіленні, стадію розділення здійснюють з використанням безперервної хроматографії.

Стадії може бути виконана при приблизно при тиску 1атм., або при зниженому тиску, або при підвищеному тиску. В одному втіленні, стадія розділення виконана приблизно при тиску 1атм. В іншому втіленні стадія розділення виконана при підвищеному тиску. В одному втіленні стадія розділення виконана, використовуючи флеш-хроматографію при від приблизно 1,1 до приблизно 10 атмосфер; від приблизно 1,1 до приблизно 5 атмосфер; або від приблизно 1,1 до приблизно 1,3 атмосфер. В іншому втіленні, стадія розділення виконана при використанні флеш-хроматографії при від приблизно 10 до приблизно 175 атмосфер; від приблизно 100 до приблизно 175 атмосфер; від приблизно 125 до приблизно 175 атмосфер; або приблизно при 150 атмосфер.

Необмежувальні приклади елюентів, придатних для використання у стадії розділення, включають: (a) лінійно-ланцюговий або розгалужено-ланцюговий (C₁-C₄)алкіл, заміщений одним або більше -OH, -OR₁, -OC(O)R₁, -C(O)OR₁, -гало, або -CN; (b) лінійно-ланцюгові або розгалужено-ланцюгові (C₄-C₁₀)аліфатичні вуглеводні; (c) (C₅-C₇)аліфатичний вуглеводень, необов'язково заміщений одним або більше -R₁; (d) (C₄-C₇) циклічні етери необов'язково заміщені одним або більше -R₁; (e) ароматичні вуглеводні, необов'язково заміщені одним або більше -R₁, -гало, -CH₂(гало), -CH(гало)₂, -C(гало)₃ або O(C₁-C₆)алкіл; і (f) будь-які їх суміші; де R₁ -(C₁-C₄)алкіл.

Необмежувальні приклади лінійно-ланцюгових або розгалужено-ланцюгових (C₁-C₄)алкілів, заміщених одним або більше -OH, -OR₁, -OC(O)R₁, -C(O)OR₁, гало або -CN включають: метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол, ізобутанол, трет-бутанол, хлорметан, метиленхлорид, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, діетиловий етер, ди-ізопропіловий етер, метиловий етер трет-бутилу, ацетонітрил, метил формиат, етил формиат, метилацетат, етилацетат, ізопропілацетат, бутилацетат, їх суміші.

Необмежувальні приклади лінійно-ланцюгових або розгалужено-ланцюгових (C₄-C₁₀) аліфатичних вуглеводнів включають: бутан, пентан, гексан, гептан, ізооктан, нонан, декан і їх суміші.

Необмежувальні приклади (C₅-C₇) циклоаліфатичних вуглеводнів, які необов'язково заміщені одним або більше -R₁, включають: циклопентан, циклогексан, метилциклогексан, циклогептан, їх суміші.

Необмежувальні приклади циклічних етерів (C₄-C₇), які необов'язково заміщені одним або більше -R₁, включають: тетрагідрофуран, метилтетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,3-діоксолан і їх суміші.

Необмежувальні приклади ароматичних вуглеводнів, які необов'язково заміщені одним або більше -R₁, -гало, -CH₂(гало), -CH(гало)₂, -C(гало)₃, -O(C₁-C₆)алкіл включають: толуол, ксилол, бензол, бензотрифторид і їх суміші.

В одному втіленні, елюент може включати суміш аліфатичного вуглеводню та спирт. В одному втіленні, елюент може включати суміш н-гептану та ізопропанолу. У певному втіленні, органічний розчинник включає 95:5 (об/об) суміші н-гептан:2-пропанол.

Розчинники, які містять транс-(-)- Δ^9 -ТГК і що вільні від інших канабіноїдів, можуть бути скомбіновані. В одному втіленні, розчинники можуть включати принаймні 98мас.%, принаймні 99мас.%, принаймні 99,5мас.%, або принаймні 99,9мас.% транс-(-)- Δ^9 -ТГК, виходячи із загальної кількості транс-(-)- Δ^9 -ТГК і транс-(+)- Δ^9 -ТГК в об'єднаних розчинниках.

Подібним чином, розчинники, які містять транс-(+)- Δ^9 -ТГК і, що по-суті вільні від інших канабіноїдів, можуть бути об'єднані. В одному втіленні розчинники можуть включати принаймні 98мас.%, принаймні 99мас.%, принаймні 99,5мас.%, або принаймні 99,9мас.% транс-(+)- Δ^9 -ТГК, виходячи з загальної кількості транс-(+)- Δ^9 -ТГК і транс-(-)- Δ^9 -ТГК в об'єднаних розчинниках.

Необов'язково, розчинники, які включають перший розчинник і транс-(-)- Δ^9 -ТГК або транс-(+)- Δ^9 -ТГК, можуть бути відділені від летких, щоб забезпечити кожний енантіомер як масло. Способи відокремлення транс-(-)- Δ^9 -ТГК або транс-(+)- Δ^9 -ТГК від летких компонентів включають, наприклад, дистиляцію при атмосферному тиску або зменшеному тиску. Наприклад, транс-(-)- Δ^9 -ТГК або транс-(+)- Δ^9 -ТГК, якщо бажано, може бути дистильований фракційною дистиляцією, щоб забезпечити дистилят транс-(-)- Δ^9 -ТГК або транс-(+)- Δ^9 -ТГК (див. Патент США 4 381 399 Olsen і ін.).

Як відзначено вище, транс-(+)- Δ^9 -ТГК разом з транс-(-)- Δ^9 -ТГК, може бути корисним для створення кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК, де транс-(-)- Δ^9 -ТГК та/або транс-(+)- Δ^9 -ТГК композиції можуть бути одержані способами, описаними вище.

5.7 Одержання кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК

Як зазначено вище, чистий транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол є густою, в'язкою речовиною, важкою для одержання. Крім того, оскільки транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол чутливий до кисню і світла, композиції, що включають транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінол, які були розкриті в даній галузі, по-суті нестабільні; вони взагалі повинні зберігатися при низькій температурі, захищені від світла і повітря і вони мають тенденцію мати відносно короткий термін придатності. Ці властивості транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу, по-суті, перешкождали утворенню практичних матеріалів контролюваного вивільнення, які дозволили б пролонговане вивільнення транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу. З тих же самих причин не було можливості забезпечити ефективні композиції, які були б прийнятними для призначення транс-(-)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу інгаляцією.

Через чутливість та/або нестабільність транс-(-)- Δ^9 -ТГК у присутності світла, високої температури, кисню і їх комбінацій, необхідна обережність, щоб запобігти або мінімізувати втрату матеріалу. У деяких випадках відмова додержання цих застережень може призвести до розкладання матеріалу, й таким чином, одержаної композиції.

На відміну від композицій відповідно до винаходу, що містять кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК, переважно принаймні 95%, більш переважно 98%, ще більш переважно 99%, ще більш переважно 99,5% і, найбільш, переважно 99,9мас.% транс-(±)- Δ^9 -ТГК, не показують чутливості до світла, нагрівання й тому не вимагають спеціальної обробки. Композиції відповідно до представленого винаходу, що включають транс-(±)- Δ^9 -ТГК стабільні при навколишніх станах протягом багатьох тижнів, переважно протягом багатьох місяців і ще більш переважно протягом 1 року й, найбільш переважно, протягом 1-3 років без будь-якого істотного розкладання композиції. Крім того, у межах згаданого періоду часу тижнів, переважно місяців і ще більш переважно 1 року й найбільш переважно 1-3 років, не спостерігається втрата титру. Крім того, на відміну від транс-(-)- Δ^9 -сполук ТГК, композиції відповідно до представленого винаходу не вимагають спеціальних умов зберігання.

Не пов'язуючись ні з якою певною теорією, передбачається, що дозовані форми відповідно до представленого винаходу, що включають транс-(±)- Δ^9 -ТГК у вищезгаданій чистоті, показують більш довгий термін придатності.

Навпаки, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК представленого винаходу є високої ступені очищений, кристалічний, твердий матеріал, що буде більш стабільним, ніж чистий транс-(-)- Δ^9 -ТГК енантіомер. Відповідно, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК представленого винаходу піддається утворенню відповідно до способів, розкритим у даній галузі для використання із твердими активними фармацевтичними інгредієнтами, включаючи розкриті галузі, процитовані в Розділі 2 вище. Описані нижче приклади є ілюстративними, необмежувальними прикладами композицій, які можуть бути одержані, використовуючи кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК представленого винаходу.

В одному втіленні, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК представленого винаходу може бути гранульований або мікронізований, щоб забезпечити вільно текучі порошки, мікрочастинки й наночастинки, корисні для утворення фармацевтичних композицій, які можуть застосовуватися пацієнту, що потребує такого лікування. Мікрочастинки, що містять кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК є прийнятними для включення у тверді дозовані форми, такі як таблетки, капсули, порошкові інгалятори і т.п. Як використовується тут, термін "частинка" відноситься до гранул, частинок і сфер, розміром порядку мікронів або нанометрів. Відповідно, якщо контекст не вказує інакше, терміни "частинка", "мікрочастинка" і "наночастинка" використовуються поперемінно. Частинок, що включають кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК можуть бути одержані у діапазоні розмірів, сумісних з наміченими властивостями такими як, наприклад, ступінь вивільнення активного агента із фармацевтичної дозованої форми. Кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК представленого винаходу може бути мікронізований, щоб одержати частинки в діапазоні приблизно від 0,1 до приблизно 10 мікрон.

Наприклад, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК представленого винаходу може бути мікронізова-

ний на прийнятній мельниці, наприклад струминній мельниці, щоб одержати частинки розміром приблизно 10 мікрон. В одному підході, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК може бути мікронізований окремо від інших фармацевтично прийнятних носіїв або ексціпієнтів, включених у композицію. В іншому підході, один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або ексціпієнтів, включених у композиції, можуть бути об'єднані із кристалічним транс-(±)- Δ^9 -ТГК до мікронізації. Такі фармацевтично прийнятні носії або ексціпієнти відомі в даній галузі. Вони включають осушувачі, розріджувачі, гліданти, зв'язувальні речовини, барвники, консерванти, лубриканти, дезінтегранти, наповнювачі, сурфактанти, буфери й стабілізатори (див., наприклад, Remington's, The Science and Practice of Pharmacy (2000); Lieberman, H. A. and Lachman, L, Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Lieberman і інші, Pharmaceutical Dosage Forms (Volumes 1-3, 1990)).

Мікронізація кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК, необов'язково в присутності одного або більше фармацевтично прийнятних носіїв або ексціпієнтів може бути переважною, оскільки частинки, таким чином одержані, включають більш однорідний розподіл і вміст активного фармацевтичного агента в межах тих частинок. Покладається, що такі частинки можуть забезпечити більш послідовний профіль вивільнення й поліпшену біодоступність для кінцевої дозованої форми, в яку вони включені. Наприклад, такий частинковий матеріал, наприклад, гранули, мікрочастинки або наночастинки, що містять кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК представленого винаходу може бути спресований, щоб утворити таблетки або може бути розподілений в капсули.

Де прийнятно, мікронізований порошок, що включає кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК, може бути, крім того, оброблений, щоб поліпшити текучі властивості матеріалу відповідно до шляху призначення, наприклад, використовуючи порошковий інгалятор. Певні підходи для утворення мікрочастинок і наночастинок, що включають активний фармацевтичний інгредієнт, відомі в даній галузі й включають: висушування розпиленням, розмелювання, рідинне енергійне розмелювання, мікрофлудизацію (див., наприклад, Патент США 6 555 139 B2), ліофілізацію і екструзію розплавленням (див., наприклад, Патент США 6 706 281 B1).

Мікрофлудизація, наприклад, може використовуватися, щоб одержати частинки, що включають кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК, де частинки можуть показати контрольоване розпадання і більш послідовні властивості вивільнення лікарського засобу. Композиції, що включають кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК можуть бути оброблені в мікрофлудизаторі, у якому зрізувальне зусилля зменшує розмір частинок. Крім того, продукт може бути повторно оброблений в мікрофлудизаторі, щоб одержати ще менші частинки (див. Патент США 6 555 139 B2). У певних втіленнях, такі частинки можуть бути істотно однорідними по розміру, що взагалі перебуває в межах діапазону розміру приблизно від 1 мікрона до приблизно 30 мікрон, приблизно від 1 мікрона до приблизно 20 мікрон, приблизно

від 1 мікрона до приблизно 10 мікрон, або приблизно від 1 мікрона до приблизно 5 мікрон.

Інші способи одержання маленьких частинок, що перебувають у межах певного діапазону розміру, можуть бути засновані на використанні суперкритичних рідин. Наприклад, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК може спочатку робитися розчинним у суперкритичному CO_2 і потім розпилений через наконечник у газове середовище низького тиску. Розширення розчину, оскільки він проходить через наконечник, спричиняє зменшення щільності CO_2 , що веде до перекристалізації твердого тіла у форму тонкодисперсних частинок. В альтернативному підході, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК може бути розчинений у розчиннику (такому як етанол або гексан), щоб забезпечити розчин, що потім вводять в суперкритичну рідину, використовуючи наконечник. Після розчинення розчинника в суперкритичній рідині, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК, як очікується, буде осаджуватися у формі дуже маленьких частинок, наприклад, нано-частинок (див., наприклад, Патент США 6 620 351 B2).

В одному втіленні, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК представленого винаходу може бути утворений для перорального прийому. В одному аспекті цього втілення, даний винахід забезпечує пероральну композицію швидкого вивільнення кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК. В іншому аспекті цього втілення, даний винахід забезпечує пероральну композицію контрольованого вивільнення кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК, прийнятну для призначення одно- або двократно в день. В одному втіленні, пероральна композиція контрольованого вивільнення кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК забезпечує ранній початок терапевтичного ефекту й, після підвищення до максимальної концентрації під час інтервалу дозування, забезпечує відносно плоский плазменний профіль. Таким чином, плазменний рівень канабіноїдно активного фармацевтичного інгредієнта забезпечує C_{24}/C_{\max} співвідношення від приблизно 0,55 до приблизно 1,0 і надає ефективне полегшення пацієнтові. У певних втіленнях дозована форма забезпечує C_{24}/C_{\max} співвідношення від приблизно 0,55 до приблизно 1,0; або від приблизно 0,55 до приблизно 0,85; або від приблизно 0,55 до 0,75; або від приблизно 0,60 до приблизно 0,70.

У певних втіленнях контрольованого вивільнення, пероральна дозована форма представленого винаходу може включати матрицю, яка містить матеріал пролонгованого вивільнення й кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК. У певних втіленнях, матриця може бути спресована в таблетку й може, необов'язково, бути вкрита оболонкою, що, на додаток до матеріалу пролонгованого вивільнення матриці, може управляти вивільненням кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК із композиції, таким чином, що рівні в крові АРІ(АФІ) підтримуються в межах терапевтичного діапазону на протязі тривалого періоду часу. Той терапевтичний діапазон, переважно, нижче необхідного, щоб викликати психотропні ефекти.

У певних втіленнях контрольованого вивільнення пероральна дозована форма представленого винаходу може бути осмотичною дозованою

формою, що включає одно-або двошарове ядро, що містить кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК; полімер, що розширюється; напівпроникну мембрану, що оточує ядро; і прохід, розташований у напівпроникній мембрані для тривалого вивільнення кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК таким чином, що рівні в крові АРІ (АФІ) можуть бути підтримані в межах терапевтичного діапазону тривалий період часу, коли застосовується пацієнтові. Дозовані форми контрольованого вивільнення представленого винаходу можуть бути "канабіноїдно-економічними". Наприклад, можливо, що контрольованого вивільнення пероральна дозована форма може бути дозована в суттєво нижчому щоденному дозуванні в порівнянні зі звичайними продуктами швидкого вивільнення, без розходження в терапевтичній ефективності. У порівнянних щоденних дозуваннях, більша ефективність може бути з використанням контрольованого вивільнення пероральної дозованої форми представленого винаходу в порівнянні із звичайними продуктами швидкого вивільнення.

Композиція контрольованого вивільнення кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК може бути одержана, пристосовуючи будь-яку широку розмаїтість композицій контрольованого вивільнення, відомих у даній галузі. Наприклад, речовини й способи розкриті в патенті США 4 861 598, патенті США 4 970 075, патенті США 5 958 452 і патенті США 5 965 161 (кожний з яких тим самим включений посиланням) можуть бути пристосовані, щоб одержати дозовані форми, корисні відповідно до представленого винаходу.

Дозовані форми представленого винаходу можуть, крім того, включати один або більше додаткових активних фармацевтичних інгредієнтів, які можуть діяти або можуть не діяти синергічно з канабіноїдним АРІ(АФІ) представленого винаходу. Якщо існує додатковий АРІ(АФІ), він може бути включений у форму контрольованого вивільнення або у форму швидкого вивільнення. Додатковий АРІ(АФІ) може бути опіоїдним агоністом, неопіоїдним анальгетиком, нестероїдним протизапальним засобом, антимігренозним агентом, інгібітором Сох-II, бета-адреноблокатором, антиконвульсивним засобом, антидепресантом, протираковим агентом, засобом для лікування залежності, засобом для лікування хвороби Паркінсона й паркінсонізму, анкіолітичним засобом, протиепілептичним засобом, засобом для лікування нападу, засобом для лікування інсульту, засобом для лікування свербіжного стану, антипсихотичним засобом, засобом для лікування АПС, засобом для лікування когнітивного розладу, антимігренозним засобом, протиблювотним засобом, засобом для лікування дискінезії, або антидепресантом, або їх сумішшю.

В одному необмежувальному втіленні додатковий АРІ(АФІ) - опіоїдна сполука. Приклади корисних опіоїдних агоністів включають, але не обмежуються, алфентаніл, алілпродин, альфапродин, анілеридин, бензилморфін, безитрамід, бупренорфін, буторфанол, клонітазен, кодеїн, дезоморфін, декстроморамід, дезоцин, діампромід, діаморфон, дигідрокодеїн, дигідроморфін, дименоксадол, димефептанол, диметилтіамбутен, діоксагептил бу-

тират, дипіпанон, ептазоцин, етогептазин, етилметилтіамбутен, етилморфін, етонітазен, фентаніл, героїн, гідрокодон, гідроморфон, гідроксипетидин, ізометадон, кетобемідон, леворфанол, левофенацилморфан, лофенантил, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадоп, метопон, морфін, мірофін, налбуфін, нарцеїн, нікоморфін, норлеворфанол, норметадоп, налорфін, норморфін, норпіпанон, опіум, оксикодон, оксиморфон, папаверет, пентазоцин, фенадоксон, фенорморфан, феназоцин, фенотеридин, пімінодин, піритрамід, прогептазин, промедол, проперидин, пропірам, пропоксифен, суфенантил, тилідин, трамадол їх фармацевтично прийнятні солі і суміші.

У певних втіленнях опіоїдний агоніст вибраний із наступних: кодеїн, гідроморфон, гідрокодон, оксикодон, дигідрокодеїн, дигідроморфін, морфін, трамадол, оксиморфон, їх фармацевтично прийнятні солі і їх суміші.

Приклади корисних неопіоїдних анальгетиків включають нестероїдні протизапальні засоби, такі як аспірин, ібупрофен, диклофенак, напроксен, беноксапрофен, флупіпрофен, фенпрофен, флубуфен, кетопрофен, індопрофен, піпрофен, карпрофен, оксапрозин, прампрофен, мулопрофен, триоксапрофен, супрофен, амінопрофен, тіапрофенова кислота, флупрофен, буклоксова кислота, індометацин, суліндак, толметин, зомепірак, тіопінак, зидометацин, ацеметацин, фентіаза, кліда-нак, окспінак, мефенамінова кислота, меклофенамова кислота, флуфенамова кислота, нифлумінова кислота, толфенамінова кислота, дифлуризал, флуфенізал, піроксикам, судоксикам, ізоксикам і їх фармацевтично прийнятні солі і суміші. Приклади інших прийнятних неопіоїдних анальгетиків включають, але не обмежуються: хімічні класи анальгетичних засобів, антипіретиків, нестероїдних протизапальних препаратів: похідних саліцилової кислоти, включаючи аспірин, саліцилат натрію, холін магній трисаліцилат, сальсалат, дифлунізал, саліцилсаліцилова кислота, сульфасалазин, і олсалазин; параамінофенольні похідні, включаючи ацетоамінофен і фенацетин; індол і інден оцтові кислоти, включаючи індометацин, суліндак, і етодолак; гетероарильні оцтові кислоти, включаючи толметин, диклофенак, і кеторолак; антранільні кислоти (фенамати), включаючи мефенамову кислоту і меклофенамову кислоту; єнольні кислоти, включаючи оксиками (піроксикам, теноксикам), і піразолідиндіони (фенілбутазон, оксифентартазон); і алканони, включаючи набуметон. Для більш детального опису нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ, NSAIDs) див. Paul A. Insel, Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinoff and Raymond W. Ruddon eds., 9th ed 1996) and Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19th ed. 1995), які тим самим включені посиланням у їх повноті. Прийнятні інгібітори СОх-II (Циклооксигенази-II) й інгібітори 5-ліпоксигенази, так само як їх комбінації, описані в патенті США 6 136 839, що

тим самим включений посиленням повністю. Приклади корисних інгібіторів Сох II включають, але не обмежуються, рофекоксиб і целекоксиб.

В іншому необмежувальному аспекті цього втілення, спільне призначення кристалічного транс-(±)-Δ⁹-ТГК винаходу й додаткового API(AFI) збільшує антиноцицептивну потенцію кожного: кристалічного транс-(±)-Δ⁹-ТГК винаходу або додаткового API(AFI). Відповідно, еквівалентна анальгезія може бути отримана при використанні більш низької дози кожного або обох інгредієнтів, коли застосовуються в комбінації.

У конкретному втіленні, дозована форма або композиція представленого винаходу включає кристалічний транс-(±)-Δ⁹-ТГК представленого винаходу й додатковий API(AFI). В одному аспекті цього втілення, кристалічний транс-(±)-Δ⁹-ТГК і додатковий API(AFI) скомбіновані у композицію, що пристосована, наприклад, для парентерального, трансдермального, або трансмукозального призначення, і яка може бути композицією контрольованого вивільнення. В подальшому аспекті, композиція містить розташований в межах пластира прийнятний для трансдермальної доставки кристалічний транс-(±)-Δ⁹-ТГК і додатковий API(AFI). В усе ще подальшому аспекті цього втілення, композиція включає водний розчин, одержаний із кристалічним транс-(±)-Δ⁹-ТГК представленого винаходу й додатковим API(AFI). Композиції й способи, включаючи композиції контрольованого вивільнення й способи, прийнятні для призначення комбінації кристалічного транс-(±)-Δ⁹-ТГК представленого винаходу й додаткового API(AFI) описані тут.

У певних втіленнях, канабіноїдний API(AFI) представленого винаходу може бути об'єднаний із селективним антагоністом рецептора CB1 до одержання істотних CB2-специфічних фармакологічних та/або терапевтичних ефектів у пацієнта, якому застосовується комбінація. Точно так само, в інших втіленнях, канабіноїдний API(AFI) представленого винаходу може бути об'єднаний із селективним антагоністом рецептора CB2, до одержання істотних CB1-специфічних фармакологічних та/або терапевтичних ефектів у пацієнта, якому застосовується комбінація. Ілюстративні, необмежувальні приклади селективних антагоністів канабіноїдних рецепторів включають антагоніст CB1 рецептора CEP 141716 (див., наприклад, Shire й ін. (1996) J. Biol. Chem. 271 (12): 6941-46), і антагоніст CB2 рецептора SR 144528 (див., наприклад, Shire й ін. (1998) J. Pharmacol. Exp. Ther. 284 (2): 644-50).

Дозована форма контрольованого вивільнення, що включає кристалічний транс-(+)-Δ⁹-ТГК може містити матеріал контрольованого вивільнення, включений у матрицю разом із кристалічним транс-(±)-Δ⁹-ТГК. Альтернативно або додатково, матеріал контрольованого вивільнення, може бути накладений як покриття на ядро субстрату, що включає API(AFI) (де, термін "субстрат" охоплює гранули, кульки, частинки, таблетки, ядра таблеток і т.п.). Матеріал контрольованого вивільнення може бути гідрофобним або гідрофільним, як прийнятно.

Пероральна дозована форма відповідно до представленого винаходу може бути виготовлена

як, наприклад, як гранули, мікрочастинки, наночастинки або інші мультичастинкові композиції, відомі в даній галузі. Кількість мультичастинок, ефективних, щоб забезпечити бажану дозу кристалічного транс-(±)-Δ⁹-ТГК протягом тривалого часу, може бути розташована у межах капсули, або може бути включена у будь-яку іншу прийнятну пероральну тверду форму таку як, наприклад, у таблетку. Пероральна дозована форма відповідно до представленого винаходу може бути одержана як ядро таблетки, вкрите оболонкою контрольованого вивільнення, або як таблетка, що включає матрицю кристалічного транс-(±)-Δ⁹-ТГК і матеріал контрольованого вивільнення, і необов'язково, інші фармацевтично бажані інгредієнти (наприклад, розріджувачі, зв'язувальні речовини, барвники, лубриканти, і т.д.). Дозована форма контрольованого вивільнення представленого винаходу може бути альтернативно одержана як гранульована композиція або як осмотична дозована форма.

У певних втіленнях представленого винаходу, композиція контрольованого вивільнення може бути досягнута за допомогою використання матриці (наприклад, матрична таблетка), що включає аспект контрольованого вивільнення. Матриця може бути гідрофільним або гідрофобним матеріалом контрольованого вивільнення. Матриця може також включати зв'язувальну речовину. У такому втіленні зв'язувальна речовина може посприяти аспекту контрольованого вивільнення матриці. Матриця може, крім того, включати один або більше розріджувачів, лубрикантів, гранулювальних речовин, барвників, ароматизаторів, глідантів або їх суміш, які є загальноприйнятими у фармацевтичній галузі.

Довільно, матриця контрольованого вивільнення, мультичастинки або таблетка можуть бути покриті оболонкою, або желатинова капсула, що включає API(AFI)-місткі частинки, може бути, крім того, покрита оболонкою контрольованого вивільнення. Такі покриття переважно включають достатню кількість гідрофобного або гідрофільного матеріалу контрольованого вивільнення до одержання збільшення вагового рівня від приблизно 2 до приблизно 25 відсотків, хоча вкриття може бути більшим, залежно від бажаної швидкості вивільнення.

Композиція контрольованого вивільнення представленого винаходу переважно вивільняє повільно API(AFI) при внутрішньому прийомі й виділенні шлункового соку і потім кишкових рідин. Профіль контрольованого вивільнення композиції представленого винаходу може бути змінений, використовуючи стандартні способи, відомі в даній галузі.

Як зазначено вище, дозовані форми контрольованого вивільнення відповідно до представленого винаходу можуть бути одержані як осмотичні дозовані форми. Така осмотична дозована форма може включати двошарове ядро, що містить шар лікарського засобу, що включає кристалічний транс-(±)-Δ⁹-ТГК і систему доставки, або пусковий шар, де двошарове ядро оточено напівпроникною мембраною й необов'язково має принаймні один прохід. У певних втіленнях, двошарове ядро може

включати шар, що містить кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК шар і пусковий шар. У певних втіленнях шар лікарського засобу може включати принаймні один гідрогелевий полімер. У певних втіленнях представленого винаходу, доставка або пусковий шар можуть включати осмополімер, що веде кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК від осмотичної дозованої форми. Пусковий шар може також включати один або більше осмотично ефективних сполук, які згадуються як осмагенти або осмотично-ефективні розчинені речовини. Такі композиції поглинають рідину оточуючого середовища, наприклад, шлунково-кишкового тракту, у дозовану форму і сприяють кінетиці доставки витиснювального шару.

Дозовані форми представленого винаходу можуть необов'язково бути вкриті однією або більше оболонками, прийнятними для регулювання вивільнення або для захисту композиції. В одному втіленні покриття може бути надане, щоб дозволити рН-залежне або рН-незалежне вивільнення. У втіленнях представленого винаходу, де покриття включає водну дисперсію гідрофобного матеріалу контрольованого вивільнення, включення ефективної кількості пластифікатора у водну дисперсію гідрофобного матеріалу, крім того, поліпшить фізичні властивості покриття контрольованого вивільнення.

Необмежувальні приклади прийнятних матеріалів контрольованого вивільнення, зв'язувальних речовин, розріджувачів, лубрикантів, гранулювальних речовин, барвників, ароматизаторів, глідантів, оболонок контрольованого вивільнення, композицій вкритих гранул контрольованого вивільнення, осмотичних форм контрольованого вивільнення, осмополімерів, осмотично-активних сполук і пластифікаторів надані в патенті США 6 733 783 В1 (який тим самим включений посиланням повністю). Додатково, певні приклади фармацевтично прийнятних носіїв і ексципієнтів, які можуть використовуватися щоб утворити дозовані форми представленого винаходу, описані в Довіднику Фармацевтичних Ексципієнтів, Американська Фармацевтична Асоціація, (1986), що включені тут посиланням.

Хоча фармакологічно активні сполуки звичайно застосовуються пероральним шляхом, пероральний прийом канабіноідно-активного фармацевтичного інгредієнта API(AFI) представленого винаходу може бути протипоказанням у певних випадках, таких як, наприклад, для пацієнтів, що вже страждають від нудоти та/або блювоти. Крім того, початок фармакологічної активності, як очікують, буде менш швидким із перорально застосовуваною сполукою через метаболізм першого проходження в печінці. Отже, в іншому втіленні, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК представленого винаходу може застосовуватися інгаляційно, використовуючи, наприклад, переважно механічний пристрій, такий як порошковий інгалятор, інгалятор уніфікованої дози, інгалятор дозований інгалятор, небулайзер або насосний спрей. В одному аспекті цього втілення кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК може бути розчинений у фармацевтично прийнятному розчиннику (наприклад, етанолі) і призначатися пацієнтові, що використовує інгаляційний пристрій,

так, як це описано в патенті США 5 497 944. У певних втіленнях, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК змішують з фармацевтично прийнятним розчинником у той час, API(AFI) представленого винаходу застосовується пацієнтові.

В іншому аспекті цього втілення, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК представленого винаходу може бути утворений як порошок для інгаляційного введення. Інгаляційні системи доставки, які можуть бути корисними для інгаляційного призначення канабіноідно-активного фармацевтичного інгредієнта API(AFI) представленого винаходу як порошок, включають, але не обмежуються, такі як в патенті США 6 814 072, що описує інгалятор дозований інгалятор, що був би здатний для доставки попередньо-визначеної кількості порошкової фармацевтичної композиції, що містить кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК з огляду на дане розкриття; патенті США 6 642 275 В2, що описує багато таких пристроїв, які є прийнятними для призначення порошкових фармацевтичних композицій; і опублікований заявці на патент США 2004/0069798, що відноситься до дозованого пристрою з дистанційним керуванням, що включає блокувальний механізм, призначений для введення контрольованих речовин.

В іншому втіленні, гранули, частинки, мікрочастинки або наночастинки, що включають API (AFI) представленого винаходу можуть використовуватися, щоб одержати суспензію, емульсію або гель, корисний для трансмукозального призначення. Такі фармацевтичні композиції можуть бути переважними в тому, що кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК, застосовуваний цим шляхом, може уникнути печіноковий метаболізм першого проходження. У певному аспекті цього втілення, частинки, що містять кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК, можуть бути об'єднані з прийнятним матеріалом, наприклад, гідрогелем, що може утворити емульсію, здатну до адгезування до поверхні слизуватої оболонки. У певних, необмежувальних аспектах цього втілення, фармацевтична композиція може бути одержана як твердий гель і у формі, наприклад як пастилка, спресована таблетка, таблетка, капсула або включений у спрей гель, який при контактуванні із слизовою оболонкою, може утворити емульсію, яка буде адгезована до тканини (див., наприклад, патент США 6 642 275 В2 для додаткових фармацевтичних композицій, які можуть бути пристосовані для трансмукозального призначення кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК). В інших необмежувальних аспектах цього втілення, таких, як наприклад, тих, у яких одержана заключна фармацевтична композиція в той час, коли повинна застосовуватися пацієнтові, фармацевтичні композиції, що містять кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК, корисні для трансмукозального призначення активного агента, можуть, крім того, включати розчинник (наприклад, C_1 - C_4 спирт, такий як етанол), і співрозчинник, що діє як підсилювач розчинності (наприклад, пропіленгліколь або гліцерин).

У ще одному втіленні, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК представленого винаходу може бути утворений, щоб одержати композицію, корисну для трансдермального призначення. "Трансдермальна

дозована форма" представленого винаходу охоплює будь-який пристрій, що при контакті зі шкірою пацієнта може доставляти ефективну кількість API(AFI) через шкіру пацієнта. У певному, необмежувальному аспекті цього втілення, трансдермальна дозована форма може бути дифузнокерованою трансдермальною системою (наприклад, у формі пластира), що включає медикамент на адгезивній матричній системі. Інші трансдермальні дозовані форми можуть включати, але не обмежуються: місцеві гелі, лосьйони, мазі, трансмукозальні системи й пристрої, і іонофоретичні системи доставки (див., наприклад, патент США 4 626 539 Aungst і ін.; патент США 4 806 341 до Chien і ін.; патент США 5 069 909; і опубліковану заяву на патент США 2004/0126323).

Композиції, що включають кристалічний транс-(±)-Δ⁹-ТГК, як API(AFI), що може бути утворений для використання трансдермально, може, крім того, включати один або більше підсилювачів проникнення. Підсилювачі проникнення призначені, щоб полегшити передачу API(AFI) через шкіру у кровоносну систему пацієнта. Необмежувальні приклади таких підсилювачів проникнення розкриті в патенті США 4 783 450, патенті США: 3 989 816, патенті США 4 316 893, патенті США 4 405 616, патенті США 4 557 934, і патенті США 4 568 343, кожний з яких тим самим включений посиланням. Інші підсилювачі проникнення, які можуть бути корисними в цьому втіленні, розкриті в: *Percutaneous Penetration Enhancers*, eds. Smith et al. (CRC Press, 1995)

З огляду на розкриті, передбачається, що композиції, розкриті в US 6 713 048, US 6,509005, US 6 995 187, US 6 943 266, US 6 900 236, US 6 939 977, US 6 132 762, US 6 903 137, US 6 864 291, US 6 355 650, US 6 162 829, US 5 932 557, і US 5 338 753, які наведені в усій повноті, так само як інші, описані в даній галузі, є прийнятними для композицій відповідно до представленого винаходу.

5.8 Терапевтичне/профілактичне призначення композицій, що включають транс-(±)-Δ⁹-ТГК

Фармацевтичні композиції представленого винаходу, що включають кристалічний транс-(±)-Δ⁹-ТГК корисні для лікування або профілактики тих же самих хвороб, нездужання, розладів або симптомів (тобто, "станів"), при яких транс-(±)-Δ⁹-ТГК, як відомо, корисний, або для будь-якого стану, для якого транс-(±)-Δ⁹-ТГК може пізніше бути знайдений, щоб бути корисним для лікування або профілактики. Наприклад, фармацевтична композиція представленого винаходу може використовуватися для лікування або профілактики блювоти, втрати ваги, втрати апетиту, множинного склерозу, синдрому Tourette's, Хвороби Паркінсона або паралічів, таких як церебральний параліч.

В одному втіленні, фармацевтична композиція представленого винаходу може використовуватися, для лікування або профілактики болю.

В іншому втіленні, фармацевтична композиція представленого винаходу може використовуватися, для лікування або профілактики блювоти, наприклад, як результат хіміотерапії раку.

В іншому втіленні, фармацевтична композиція представленого винаходу може використовуватися, для лікування або профілактики втрати апетиту.

В іншому втіленні, фармацевтична композиція представленого винаходу може використовуватися, для лікування або профілактики втрати ваги, наприклад, в результаті симптоматичної ВІЛ-інфекції, включаючи синдром набутого імунodefіциту (СНІД) або СНІД-асоційований комплекс (ARC).

В іншому втіленні, фармацевтична композиція представленого винаходу може використовуватися для лікування або профілактики стану, вибраного із групи, що складається із глаукоми, невралгії, соматичного болю, хронічного болю, нейропатичного болю, переїмів, запалення, м'язової еластичності (такої, як пов'язаної із пошкодженням спинного мозку, або множинного склерозу), розладу руху (такого, як пов'язаного з дистонією, хворобою Паркінсона, хворобою Хантингтона або синдромом Tourette's), мігренозного головного болю, епілепсії і хвороби Альцгеймера.

В іншому втіленні, фармацевтична композиція представленого винаходу може використовуватися для лікування або профілактики стану, пов'язаного з неврологічною травмою або інсультом.

В іншому втіленні, композиція представленого винаходу може, крім того, продемонструвати корисну активність на одному або більше субтипів рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA). Відповідно, композиція представленого винаходу може бути корисна для лікування або профілактики одного або більше NMDA-асоційованих показань, коли застосовується при адекватних терапевтично ефективних рівнях. Більш конкретно, композиція представленого винаходу може бути корисна для лікування або профілактики втрати нейронів, нейродегенеративного захворювання або може бути корисна як антиконвульсант або для індукування анестезії, або для лікування епілепсії або психозу. Нейродегенеративні хвороби, які можуть лікуватися композицією представленого винаходу, можуть включати вибрані із групи, що складається із хвороби Альцгеймера, латерального аміотрофічного склерозу, хвороби Хантингтона, хвороби Паркінсона й синдрому Дауна. Композиція представленого винаходу може також знайти специфічну корисність у лікуванні або профілактиці нейронної втрати, пов'язаної з багаторазовими інсультами, які дають початок деменції. Після того, як пацієнт був продіагнований як такий, що страждає від інсульту, композиція представленого винаходу може застосовуватися, щоб покращити стан безпосередньої ішемії й запобігти, крім того, нейронному ушкодженню, що може зустрічатися при рекурентних інсультах. Крім того, сполука представленого винаходу може знайти специфічну корисність у лікуванні або профілактиці одного або більше несприятливих неврологічних наслідків хірургічного втручання, такого як коронарне шунтування або каротидна ендартеректомія.

В подальшому втіленні, фармацевтична композиція представленого винаходу може викорис-

товуватися для лікування або профілактики атеросклерозу або стану, пов'язаного з атеросклерозом.

Даний винахід забезпечує способи лікування або профілактики кожного з вищезгаданих станів, що включає призначення пацієнту, що потребує цього, ефективної кількості фармацевтичної композиції представленого винаходу. У певних втіленнях, кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК у фармацевтичній композиції міститься в кількості принаймні 95,0мас.%, принаймні 98,0мас.%, принаймні 99мас.%, принаймні 99,5%, або принаймні 99,9мас.%, виходячи із загальної кількості канабіноїдів у композиції. У певних аспектах цих втілень, композиція кристалічного транс-(±)- Δ^9 -ТГК включає менше, ніж 0,05% Δ^9 -ТГК карбонової кислоти.

Даний винахід також забезпечує спосіб введення транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу пацієнту, що потребує цього, який включає змішування ефективної кількості кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і фармацевтично прийнятної носія, щоб одержати композицію і застосування композиції пацієнтові. В одному аспекті цього втілення композиція перебуває у формі розчину, емульсії, гелю або суспензії. В іншому аспекті цього втілення, фармацевтично прийнятний носій - розчинник, і композиція - розчин. В подальшому аспекті цього втілення стадія змішування виконується пацієнтом або лікарем. У певних втіленнях стадія застосування виконується після змішування кристалічного транс-(±)- Δ^9 -тетрагідроканабінолу і фармацевтично прийнятної носія, щоб одержати композицію.

Термін "фармацевтично прийнятний" як відноситься до носія або ексципієнта, означає, що носій або ексципієнт були схвалені федеральним регулюючим агентством або системою влади штату, або наведені в американській фармакопеї або іншій взагалі визнаній фармакопеї для використання у тварин, і зокрема, у людей.

Термін "носій" (використовуваний поперемінно з "ексципієнт") відноситься до одного або більше інгредієнтів, вибраних із розріджувачів, носіїв, зв'язувальних речовин, ексципієнтів, допоміжних компресії, дезінтегрантів, лубрикантів, глідантів, підсолджувачів, барвників, ароматизаторів, консервантів, суспензаторів, диспергаторів, плівкотвірних і оболонкоутворюючих з якими кристалічний транс-(±)- Δ^9 -ТГК повинен бути об'єднаний і застосовуватися суб'єкту. Такі фармацевтично прийнятні носії можуть бути твердими або сухими інгредієнтами. Альтернативно, такі фармацевтично прийнятні носії можуть бути рідинами, такими як вода або масла, включаючи нафтового, тваринного, рослинного або синтетичного походження, такі як масло арахісу, масло сої, мінеральне масло, масло сезаму, і т.п., у якому може бути суспендований канабіноїдно-активний фармацевтичний інгредієнт API(API) представленого винаходу. Фармацевтичний носій може бути, наприклад, вибраний із сольового розчину, акацієвої камеді, желатину, крохмалю, тальку, кератину, колоїдного кремнію, сечовини і т.п. Крім того, допоміжні, стабілізатори, загущувачі, лубриканти й барвники можуть використовуватися. Існуючі композиції, якщо бажано, можуть також містити незначну кіль-

кість зволожувачів або емульгаторів, рН буферних агентів, антиоксидантів або інших стабілізаторів, і т.д. Коли призначається пацієнтові, фармацевтична композиція переважно стерильна.

Представлена композиція може бути у формі суспензії, таблетки, пігулки, кульки, супозиторію або капсули (наприклад, капсули, що містить порошок, мікрочастинки, мультичастинки або наночастинки), що включають API(API) представленого винаходу, або будь-яку іншу форму, прийнятну для використання. Будь-яка з представлених композицій може бути одержана як композиція контрольованого вивільнення. В інших певних необмежувальних втіленнях представленого винаходу, у яких може бути одержана композиція у заключній формі в той час, коли повинна застосовуватися пацієнтові, і переважно може прийняти форму розчину, емульсії, аерозолі, спрею або заповненою рідиною капсули.

API(API)-місткі композиції представленого винаходу можуть застосовуватися системно або локально будь-яким зручним шляхом. Способи призначення включають, але не обмежуються: інгаляційний, внутрішньошкірний, внутрішньом'язовий, інтраперитонеальний, внутрішньошлунковий, підшкірний, пероральний, під'язичний, інтраназальний, внутрішньооболонковим, епідуральним, інтрацеребральним, інтравагінальним, трансдермальним, локальним (наприклад, до вух, носу, очей або шкіри), трансмукозальним або ректальним введенням. Один спосіб введення - пероральний прийом. Інший спосіб введення - легеневе призначення (наприклад інгаляцією). Інший спосіб введення - трансмукозальне призначення, наприклад, абсорбцією через епітеліальні або шкірно-слизові покриви (наприклад, оральна слизова оболонка, ректальна й кишкова слизова оболонка, і т.д.). Інший спосіб введення - інфузія або болусна ін'єкція. Відомі різні системи доставки, наприклад, інкапсуляція в ліпосоми, мікрочастинки, мікрокапсули, капсули і т.д., і кожна з них може використовуватися, щоб застосувати фармацевтичні композиції представленого винаходу. Інші корисні способи введення можна залишити на розсуд практика.

Коли використовується для пероральної доставки, композиція, що містить канабіноїдний API(API) представленого винаходу, може бути у формі, наприклад, таблеток, водних або масляних суспензій, гранул, порошків, емульсій, капсул, сиропів або еліксирів. Перорально застосовувані композиції можуть містити один або більше додаткових агентів таких як, наприклад, підсолджувачі (такі як фруктоза, аспартам або сахарин); ароматизатори (такі як м'ята, вінтергринове масло або вишня); барвники і консерванти, щоб забезпечити фармацевтично прийнятну композицію. Крім того, таблетки або пігулки можуть бути покриті, щоб уповільнити розпадання і абсорбцію в шлунково-кишковому тракті, таким чином, забезпечуючи пролонговану дію тривалий період часу. Селективно-проникні мембрани, що оточують осмотично керовану активну сполуку, є також прийнятними для перорально застосовуваних фармацевтичних композицій. У цих останніх платформах рідина від

середовища, що оточує капсулу, поглинає керовану сполуку, що розбухає до переміщення агента або агента композиції через апертуру. Ці платформи доставки можуть забезпечити, по-суті, профіль доставки нульового порядку на протидію піковим профілям композицій швидкого вивільнення. Матеріал з тимчасовою затримкою, такий як моностеарат гліцерину або стеарат гліцерину може також використовуватися. Пероральні композиції можуть включати стандартні носії, такі як, наприклад, манітол, лактоза, крохмаль, стеарат магнію, сахарин натрію, целюлоза, або карбонат магнію. Такі носії мають переважно фармацевтичний ступінь чистоти.

Коли прийнятно для парентеральної доставки, API(AFI)-місткі композиції представленого винаходу можуть бути утворені відповідно до звичайних процедур для призначення людині. Переважно, фармацевтична композиція для парентерального введення утворена як розчин або суспензія в стерильному ізотонічному водному буфері, необов'язково із солюбілізатором. У певному, необмежуваному аспекті цього втілення здійснено виготовлення заключної форми фармацевтичної композиції для парентерального введення в той час, коли вона повинна застосовуватися. Композиції для парентерального введення можуть необов'язково включати місцевий анестезуючий засіб, такий як лігнокаїн, щоб послабити біль на ділянці ін'єкції. Взагалі, інгредієнти поставляються кожний окремо або змішані разом в одиничні дозовані форми, такі як, наприклад, як сухий ліофілізований порошок або як безводний концентрат у герметично ізольованому контейнері, такому як ампула або саше з указанням кількості канабіноїдно активного інгредієнта представленого винаходу. Коли фармацевтична композиція повинна призначатися інфузійно, вона може бути у флаконі для інфузії, що містить стерильну воду фармацевтичного ступеня чистоти або сольовий розчин, необов'язково із солюбілізатором. Коли фармацевтична композиція застосовується ін'єкційно, ампула стерильної води для ін'єкції або сольового розчину може бути надана так, щоб інгредієнти могли бути змішані перед введенням.

В одному втіленні API(AFI)-місткі композиції представленого винаходу утворена як таблетка.

В іншому втіленні API(AFI)-місткі композиції представленого винаходу - інкапсульовані. В одному втіленні, інкапсульовані API(AFI)-місткі композиції, крім того, включають сезамову олію (див., наприклад, патент США 6 703 418 B2).

Кількість API(AFI)-місткої композиції, що є ефективною у лікуванні або профілактиці стану, може бути визначена стандартними клінічними способами. Крім того, *in vitro* або *in vivo* тести можуть використовуватися, щоб ідентифікувати оптимальну кількість дозування. Точна доза, що буде використовуватися, буде взагалі залежати від шляху призначення й серйозності стану, і може взагалі бути визначена відповідно до судження лікаря-практика та/або обставин кожного пацієнта, особливо з огляду на опубліковані клінічні випробування. Коли композиції швидкого вивільнення, що містять API(AFI) застосовується перорально,

ефективні діапазони дозування приблизно від 0,01мг/кг маси тіла до приблизно 0,8мг/кг маси тіла кожні 4 години, хоча зазвичайно переважно приблизно 0,2мг/кг маси тіла або менше кожні 4 години. Коли API(AFI)-місткі композиції повинні застосовуватися, наприклад, тільки один раз кожні 8 годин, кожні 12 годин, або кожні 24 години, ефективні діапазони дозування можуть бути пропорційно більшими, ніж розкриті для призначення кожні 4 години. В одному втіленні, ефективна кількість дозування може бути приблизно від 0,01мг/кг маси тіла до приблизно 0,8мг/кг маси тіла, переважно приблизно від 0,02мг/кг маси тіла до приблизно 0,2мг/кг маси тіла, або більш переважно приблизно від 0,02мг/кг маси тіла до приблизно 0,150мг/кг маси тіла.

В інших втіленнях дозована форма, що може бути пероральною дозованою формою, може включати кількість кристалічного транс-(±)-Δ⁹-ТГК приблизно від 1мг до приблизно 200мг, або переважно приблизно від 1мг до приблизно 100мг, або більш переважно приблизно від 1мг до приблизно 80мг, або ще більш переважно приблизно від 5мг до приблизно 20мг. В інших втіленнях, пероральна дозована форма може включати приблизно 2мг, приблизно 5мг, приблизно 10мг, приблизно 20мг, приблизно 40мг, приблизно 80мг, приблизно 100мг, або приблизно 200мг API(AFI) представленого винаходу.

В одному втіленні, ефективна кількість дозування застосовується кожні 24 години, до занеобов'язкового поліпшення стану. В інших втіленнях, ефективна кількість дозування застосовується кожні 12 годин, або кожні 8 годин або кожні 6 годин, або кожні 4 години до занеобов'язкового поліпшення стану.

У певних втіленнях може бути бажано ввести фармацевтичну композицію безпосередньо в центральну нервову систему прийнятим шляхом, таким як інравентрикулярно або інтратекально. Інравентрикулярне введення може бути полегшено, наприклад, інтравентрикулярним катетером, приєднаним до резервуару, такому як Оттауа резервуар.

Легеневе призначення може бути здійснено, наприклад, за допомогою інгалятора або небулайзера, у яких API(AFI) представленого винаходу утворений з агентами аерозолі або із фторвуглецем або синтетичним легеневим сурфактантом.

У певних втіленнях фармацевтична композиція представленого винаходу може бути утворена як супозиторій із традиційними зв'язувальними речовинами й носіями, такими як триглицериди.

В іншому втіленні, композиція API(AFI) представленого винаходу може доставлятися в пухирці, такому як ліпосома (see Langer, Science 249 1527-1533 (1990), Treat i інші, in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp.353-365 (1989), Lopez-Berestein, *ibid.*, pp.317-327, see generally *ibid.*)

У ще одному втіленні API(AFI)-містку композицію можна доставляти в системі контрольованого вивільнення. В одному втіленні може використовуватися насос (see Langer, *supra*, Sefton, CRC Cnt.

Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald і інші, Surgery 88: 507 (1980); Saudek і інші, N. Engl J. Med. 321:574 (1989)). В іншому втіленні можуть використовуватися адекватні полімерні речовини (see Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984), Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev Macromol. Chem. 23: 61 (1983), see also Levy і інші, Science 228: 190 (1985), During і інші, Ann. Neurol. 25: 351 (1989), Howard і інші, J. Neurosurg 71: 105 (1989)). В іншому втіленні система контрольованого вивільнення що включає API(АФІ)-містку композицію, може бути поміщена поблизу тканини-мішені, таким чином, що вимагаючи тільки фракції системної дози (див., наприклад, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol.2, pp.115-138 (1984)). Можуть використовуватися інші системи контрольованого вивільнення, такі як обговорені в огляді Langer (Science 249: 1527-1533 (1990)).

Даний винахід також забезпечує фармацевтичні упаковки або комплекти, що включають один або більше контейнерів, заповнених композицією представленого винаходу, що містить кристалічний транс-(±)-Δ⁹-ТГК. Довільно доданою до контейнеру(ів) може бути анотація у формі, запропонованій урядовим агентством, що регулює виготовлення, використання або продаж фармацевтичних препаратів або біологічних продуктів, причому анотація підтверджує схвалення агентством виготовлення, використання або продаж для призначення людині API(АФІ) цієї конкретної композиції.

Наступні приклади надані, щоб допомогти в розумінні винаходу й не обмежити винахід, описаний і заявлений тут. Такі зміни у винаході, включаючи заміну всіх еквівалентів, тепер відомих або пізніше розкритих, котрі були б у межах області фахівців у даній галузі, і зміни у композиціях або незначні зміни в експериментальному дизайні, перебувають у межах області представленого винаходу.

6. Приклади

Якщо інакше не заявлено, всі реакції можуть бути виконані в атмосфері азоту або аргону.

Якщо інакше не заявлено, термін "холодна вода," "холодний гексан" або "холодний гептан" означають воду, гексан або гептан відповідно при температурі приблизно від 0°C до приблизно 5°C.

Реагенти і розчинники: Якщо інакше не заявлено, всі реагенти й розчинники можуть бути придбані від Aldrich Chemical Company і можуть використовуватися без подальшого очищення.

Високоєфективна рідинна хроматографія: Високоєфективна рідинна хроматографія (HPLC) може бути виконана при наступних умовах, і чистота зразків розчинників може бути обчислена від відсотків одержаної площі.

Стандартна HPLC може бути здійснена, використовуючи 3мкм C₁₈-стаціонарної фази колонки (150×4,6мм); мобільна фаза наступного складу: THF (71%), MeOH (24%) і вода (5%) протягом 25 хвилин, градієнт до THF (71%), MeOH (5%) і вода

(24%) - 10 хвилин, і THF (71%), MeOH (24%) і вода (5%) протягом 10 хвилин; швидкість потоку 1мл/хвилини; і УФ-детектор при 228нм.

Хіральна HPLC спосіб 1 може бути здійснений, використовуючи 20мкм Chiralpak AD 250×4,6-мм колонка; мобільна фаза гептан:ізопропанол (95:5 (об.:об.)); швидкість потоку 1мл/хв.; і УФ-детектор при 228нм. Концентрація зразка може скласти приблизно 1мг в 1мл гептану.

Хіральна HPLC спосіб 2 може бути виконаний, використовуючи 5мкм Chiralpak AD 250×4,6-мм колонка (Diacel); мобільна фаза гексан:етанол (95:5 (об.:об.)) для CBD і гексан:ізопропанол (90:10 (об.:об.)) для Δ⁹-ТГК; швидкість потоку 1мл/хв.; УФ-детектор при 228нм. Концентрація зразка може скласти приблизно 1мг на 1мл гексану.

Газова хроматографія: Газова хроматографія (GC) може бути виконана при наступних умовах і елюенти можуть бути обчислені від відсотків одержаних площин.

Стандартна газова хроматографія (GC, ГХ) може бути здійснена, використовуючи капілярну колонку HP-5 (довжина - 30м, ID - 0,25мм); стаціонарна фаза 5% дифеніл/диметил-полісілоксан (0,25мм плівка); температура при ін'єкції 230°C; детектор/температура (FID) 270°C; і програма температури термостата: використовуючи утримування при 100°C протягом 3 хвилин, збільшення до 240°C на 10°C у хвилину, утримування при 240°C протягом 10 хвилин, збільшення до 270°C у хвилину, і утримування при 270°C протягом 10хв. Концентрація зразка ГХ може скласти приблизно 1мг на 1мл EtOH.

Хіральна газова хроматографія (ГХ) може бути здійснена способом, подібному описаному вище для стандартної газової хроматографії (GC, ГХ), за винятком того, що використовуються Alpha-DEX-120, 30м×0,25-мм колонка; температура ін'єкції 250°C; і температура термостату 90°C (ізотермічна).

Дифракційна рентгенограма порошку. Дифракційна рентгенограма порошку була здійснена відомими способами, використовуючи PANALYTICAL (Philips) X'Pert Pro MPD систему дифракційної рентгенограми (CuK_α радіація, гоніометр PW3050/60, PW3011/20 пропорційний детектор). Схема Bragg-Brentano може використовуватися для фокусування променів.

Спектроскопія ядерного магнітного резонансу: Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) можуть бути зареєстровані на Bruker AM-200 (¹H при 200МГц, ¹³C при 50МГц) або Bruker AM 400 (¹H при 400МГц), використовуючи CDCl₃ (якщо інакше не вказано) як розчинник. Хімічні зміни можуть бути виражені в δ (млн.ч.) щодо внутрішньозонного TMS.

Температура плавлення: Визначення температури плавлення можуть бути виконані у відкритих капілярних трубках, використовуючи Buchi B-545 капілярний апарат температури плавлення або з арматурою Mettler-Toledo FP-81 температури плавлення із процесором FP-900. Температура без урахування похибки.

6.1 Приклад 1: Одержання (-)-Δ⁸-ТГК

Неочищений (-)- Δ^8 -ТГК (2a) може бути одержаний згідно із способом, подібним описаному нижче, для одержання неочищеного (\pm)- Δ^8 -ТГК, за винятком того, що використовується (+)-п-мента-2,8-дієн-1-ол замість (\pm)-п-мента-2,8-дієн-1-олу.

6.2 Приклад 2: Одержання (+)- Δ^8 -ТГК

Неочищений (+)- Δ^8 -ТГК (2b) може бути одержаний згідно із способом, подібним описаному нижче, для одержання неочищеного (\pm)- Δ^8 -ТГК, за винятком того, що (-)-п-мента-2,8-дієн-1-ол використовується замість (\pm)-п-мента-2,8-дієн-1-олу.

6.3 Приклад 3: Двостадійне одержання транс(-)- Δ^9 -ТГК

Синтез (-)-CBD (3a): Розчин (+)-п-мента-2,8-дієн-1-олу в дихлорметані додавали краплями більше, ніж 1 годину до перемішуваної суміші оліветолу, хлориду цинку, води й дихлорметану при 40°C. Суміш перемішували протягом додаткових 30 хвилин при 40°C. Суміш охолоджували до 25°C, виливали у крижану воду, і одержану двофазну суміш, перемішували протягом 20 хвилин при 0°C. Одержана органічна фаза може бути зібрана і промита двічі холодною водою. Органічна фаза може бути зібрана й сконцентрована під зниженим тиском з одержанням першого залишку. Аналіз (GC) першого залишку може містити більше, ніж 50% (-)-CBD, так само як abn-CBD, оліветол і диалкілований оліветол.

Перший залишок може бути розчинений в гептані, і одержаний розчин може бути змішаний із приблизно рівним об'ємом 10% розчину гідроксиду натрію. Одержана органічна фаза може бути зібрана, промита водою і сконцентрована під зниженим тиском, щоб забезпечити масляно-коричневий другий залишок. При аналізі (ГХ) другого залишку, як очікують, буде міститися більше, чим 60% (-)-CBD, так само як значно нижча кількість діалкілованого оліветолу.

Другий залишок може бути фракційно дистильований (171°-178°C; 0,1мм рт.ст.), щоб одержати продукт перегонки, що, як очікують, буде містити більше, ніж 70% (-)-CBD.

Продукт перегонки може потім бути розчинений в гептані при 57°C і профільтрований. Одержаний фільтрат, потім охолоджують від 0 до 5°C і затравлюють подрібненим у порошок кристалічним (-)-CBD (3a). Затравлений розчин може потім бути перемішаний при температурі від 0° до 5°C протягом 5 годин і потім при температурі від -15°C до -20°C протягом 48 годин. Одержану суміш фільтрують і одержану тверду речовину промивають холодним гептаном. Тверду речовину потім висушують під зниженим тиском при 40°C, щоб одержати (-)-CBD (3a) з чистотою більше, ніж 95%. Структура одержаного (-)-CBD (3a) може бути підтверджена ^1H ЯМР спектроскопією.

Синтез транс(-)- Δ^9 -ТГК (1a): Розчин кристалізованого (-)-CBD (3a) у безводному дихлорметані може бути доданий краплями більше, ніж 1 годину при перемішуванні розчину $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ у безводному дихлорметані при -10°C в атмосфері аргону. Суміш потім може бути перемішана протягом 2 годин при -10°C і влита у крижану воду. Одержану двофазну суміш потім перемішували протягом 20 хвилин при 0°C. Одержана органічна фаза може бути

зібрана, промита послідовно холодною водою, 7% водним бікарбонатом натрію, і водою. Органічна фаза може потім бути висушена з Na_2SO_4 і відфільтрована. Одержаний фільтрат може бути сконцентрований під зниженим тиском при 40°C і, як очікують, забезпечить транс(-)- Δ^9 -ТГК (1a) як жовте масло, що має чистоту приблизно 80%.

6.4 Приклад 4: Одержання транс(-)- Δ^9 -ТГК

Суміш оліветолу, хлориду цинку і безводного дихлорметану перемішували при 40°C протягом 1 години в атмосфері аргону. Розчин (+)-п-мента-2,8-дієн-1-олу і дихлорметану додавали краплями більше, ніж 1 година при перемішуванні оліветолісткої суміші, і одержану суміш потім перемішували протягом додаткових 40 хвилин при 40°C. Суміш може потім бути охолоджена до -10°C, і розчин $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ у безводному дихлорметані потім додавали краплями протягом більше, ніж 1 година. Одержана суміш потім може бути перемішана протягом 1.5 години при -10°C. Потім додають холодну воду і одержана органічна фаза може потім бути зібрана й промита холодною водою, 7% водним бікарбонатом натрію і водою. Органічна фаза може потім бути висушена з Na_2SO_4 і відфільтрована. Одержаний фільтрат, може потім бути сконцентрований під зниженим тиском, щоб одержати неочищений транс(-)- Δ^9 -ТГК (1a) як масло коричневого кольору.

Неочищене масло транс(-)- Δ^9 -ТГК може бути розчинене в гептані і одержана суміш може потім бути повністю промита 10% NaOH і водою, висушена над Na_2SO_4 , і потім відфільтрована. Одержаний фільтрат може потім бути сконцентрований під зниженим тиском, щоб забезпечити перший неочищений залишок, що містить транс(-)- Δ^9 -ТГК(1a). Неочищений залишок, як також очікують, буде містити Δ^8 -ТГК (2a), і Δ^8 -ізо-ТГК.

Цей перший неочищений залишок може бути розчинений в гептані, щоб забезпечити розчин, що може потім бути екстрагований три рази за допомогою 9% NaOH у 80% метанолі. Об'єднані основні метанольні екстракти потім підкислювали до приблизно pH7 за допомогою 20% лимонної кислоти й потім екстрагували три рази гептаном. Об'єднані органічні фракції можуть потім бути промиті водою, висушені над Na_2SO_4 і потім відфільтровані. Одержаний фільтрат може потім бути сконцентрований під зниженим тиском, щоб одержати неочищений залишок, що містить приблизно 40ваг.% (HPLC) транс(-)- Δ^9 -ТГК.

6.5 Приклад 5: Одержання транс(+)- Δ^9 -ТГК

Синтез неочищеного (+)-CBD (3b): Суміш оліветолу, хлориду цинку, води й дихлорметану кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Розчин (-)-п-мента-2,8-дієн-1-олу в дихлорметані додавали краплями протягом більше, ніж 0,75 години до киплячої зі зворотним холодильником суміші, і одержана реакційна суміш потім була перемішана протягом 0,5 годин при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Суміш може потім бути охолоджена до 25°C, додавали крижана вода, і одержана двофазна суміш потім може бути перемішана протягом 20 хвилин при 0°C. Одержана органічна фаза потім була зібрана, промита двічі водою й потім з 5% NaHCO_3 . Органічну фазу потім

висушують над Na_2SO_4 , фільтрують і потім концентрують під зниженим тиском, щоб забезпечити перший неочищений (+)-CBD залишок. Перший неочищений (+)-CBD залишок може потім бути очищений колонковою хроматографією на силікагелі (елюент МТВЕ/гексан), щоб забезпечити другий неочищений (+)-CBD залишок.

Синтез (+)-CBO-біс(3,5-динітробензоату) (4b): Розчин 3,5-динітробензоїл хлориду в дихлорметані додавали краплями до перемішуваної суміші другого неочищеного залишку (+)-CBD, 4,N,N-диметиламінопіридину, піридину і дихлорметану при $0^\circ\text{--}5^\circ\text{C}$. Суміш потім дозволяють нагрітись до 25°C і перемішують протягом 2-годин при 25°C . Суміш можна потім вилити в суміш 37% HCl , льоду і дихлорметану. Одержана органічна фаза може потім бути зібрана, послідовно промита сольовим розчином і 5% NaHCO_3 , висушена над Na_2SO_4 , і потім відфільтрована. Одержаний фільтрат може потім бути сконцентрований під зниженим тиском, щоб одержати неочищений (+)-CBD-біс(3,5-динітробензоат) (4b). Розчин неочищеного (+)-CBD-біс(3,5-динітробензоату) у 10:1 (об.:об) суміші ізопропанолу й етилацетату перемішували протягом ночі при 25°C і потім фільтрували. Одержаний осад може потім бути промитий три рази 10:1 (об.:об) сумішшю ізопропанолу й етилацетату, і висушений під зниженим тиском, щоб одержати кристалічний (+)-CBD-біс(3,5-динітробензоат) (4b).

Синтез (+)-CBD (3b): Суміш кристалічного (+)-CBD-біс(3,5-динітробензоату) (4b), бутиламіну і толуолу перемішували кімнатній температурі протягом 12 годин і потім концентрували під зниженим тиском. Одержаний залишок може потім бути очищений колонковою хроматографією на силікагелі (елюент гексан: МТВЕ (70:1 (об.:об.)), щоб забезпечити (+)-CBD як масло, що може потім бути розчинене в гексані і зберігатиметься протягом ночі при -15°C . одержана суміш може потім бути відфільтрована і одержана тверда речовина може потім бути висушена під зниженим тиском, щоб забезпечити (+)-CBD (3b) як білі кристали, у яких може бути чистота приблизно 98% (ГХ).

Синтез транс-(+)- Δ^9 -ТГК: Розчин $\text{BF}_3\text{--Et}_2\text{O}$ у безводному дихлорметані додавали краплями при перемішуванні більше, ніж 1 годину до розчину кристалічного (+)-CBD (3a) у безводному дихлорметані при -5°C . Одержану суміш перемішували протягом 1.5 години при -5°C . Суміш потім додавали до суміші льоду й 7% NaHCO_3 . Одержана органічна фаза може потім бути зібрана і водна фаза може бути двічі екстрагована дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивають водою, висушують над Na_2SO_4 , і потім фільтрують. Одержаний фільтрат може потім бути сконцентрований під зниженим тиском при 40°C . Одержаний залишок може потім бути очищений колонковою хроматографією на силікагелі (стаціонарна фаза), використовуючи МТВЕ: гексан (1:100-3:100 (об.:об.)) як елюент, щоб одержати неочищений транс-(+)- Δ^9 -ТГК(1b), що, як очікують, буде мати чистоту приблизно 90% і матиме вигляд жовтого масла.

6.6 Приклад 6: Одержання транс-(+)- Δ^9 -ТГК

Суміш оліветолу, хлориду цинку і безводного дихлорметану перемішували при 40°C протягом 1 години. Розчин (-)-р-мента-2,8-діен-1-олу у безводному дихлорметані додавали краплями більше, ніж 1 годину при 40°C при перемішуванні оліветолмісткої суміші, і одержану суміш потім перемішували протягом додаткових 40 хвилин при 40°C . Суміш може потім бути охолоджена до -10°C , і розчин $\text{BF}_3\text{--Et}_2\text{O}$ у безводному дихлорметані може потім бути доданий краплями на протязі більше, ніж 1 година при -10°C . Суміш потім перемішували протягом 30 хвилин при -10°C . Потім додають холодну воду, і одержану двофазну суміш перемішували протягом додаткових 20 хвилин при 0°C . Одержані органічні фази були зібрані, промиті послідовно холодною водою, 5% водним бікарбонатом натрію, і водою. Органічна фаза може потім бути сконцентрована під зниженим тиском при 40°C , і одержаний залишок може потім бути розчинений в н-гептані при 25°C . Одержаний розчин потім послідовно промивали 10% водним KOH і водою, потім висушували з MgSO_4 і фільтрували. Одержаний фільтрат може потім бути сконцентрований під зниженим тиском при 40°C . Одержаний залишок може потім бути фракційно дистильований під зниженим тиском (0,1мБар), щоб забезпечити транс-(+)- Δ^9 -ТГК(1b).

6.7 Приклад 7: Одержання транс-(±)- Δ^9 -ТГК

Розчин $\text{BF}_3\text{--Et}_2\text{O}$ в безводному дихлорметані добавляли краплями при перемішуванні протягом більше 1 години до розчину (±)-CBD в безводному дихлорметані при -5°C . (±)-CBD, використовуваний у цій стадії може бути одержаний згідно способу, розкритому в Прикладі 3 вище, за виключенням того, що використовується як реагент (±)-р-мента-2,8-діен-1-ол замість (+)-р-мента-2,8-діен-1-олу. Одержана суміш потім перемішується на протязі 1,5 години при -5°C . Суміш потім може бути додана до 7% NaHCO_3 . Одержану органічну фазу потім збирають і водна фаза може бути екстрагована дихлорметаном. Органічну фазу потім промивають із сольовим розчином і висушують з Na_2SO_4 і фільтрують. Одержаний фільтрат може потім бути сконцентрований під зниженим тиском. Одержаний залишок може потім бути очищений колонковою хроматографією на силікагелі (стаціонарна фаза) і МТВЕ:гексан (1:100 до 2:100 (об.:об.)) як елюент, щоб одержати неочищений транс-(±)- Δ^9 -ТГК як масло жовтого кольору. Масляний транс-(±)- Δ^9 -ТГК, одержаний цим способом потім може бути розчинений у гексані, і одержану суміш витримували при -15°C протягом 24 годин. Одержану суміш фільтрували, промивали холодним гексаном і потім висушували під зниженим тиском до одержання транс-(±)- Δ^9 -ТГК, як злегка розових кристалів.

6.8 Приклад 8: Одержання транс-(±)- Δ^9 -ТГК

Одержання (-)-(1R,2R,5S)-2-фенілтіо-8-пентен-1-олу: Суміш оксиду (-)-лимонену (наприклад, що включає 1:1 цис:транс діастереомерну суміш; доступну від Aldrich Chemical, St.-Louis, Missouri), тіофенолу (наприклад, доступний від Fluka Chemical, Buchs, Switzerland), карбонату калію, N,N-диметилформаміду і толуолу перемішують при 117°C протягом 19 годин в атмосфері ар-

гону. Суміш може потім бути охолоджена до 25°C і додана вода. Одержана органічна фаза може потім бути зібрана і водний шар може бути екстрагований толуолом. Об'єднані органічні фази можуть потім бути послідовно промиті водою й 15% сольовим розчином. Органічна фаза може потім бути висушена над Na_2SO_4 і відфільтрована, і одержаний фільтрат може потім бути сконцентрований під тиском при 65°C. Одержаний продукт, що, як очікують, з'явиться як масло коричневого кольору, може потім бути фракційно дистильований під зниженим тиском, щоб забезпечити оксид (-)-цис-лимонену з чистотою приблизно 90% або більше.

Одержання (1R,2R,4S)-1-гідрокси-8-р-ментен-2-фенілсульфоксиду: (-)-(1R,2R,4S)-2-Фенілтіо-8-р-ментен-1-ол розчиняють в метанолі при перемішуванні при 25°C в атмосфері аргону. Одержаний розчин може потім бути охолоджений від -10 до -5°C Розчин OXONE® (пероксимоносульфат калію, доступний від Aldrich Chemical) у воді потім додавали краплями до розчину метанолу більше, ніж 2 години при -10°-5°C і, одержану суміш потім перемішували протягом додаткових 30 хвилин при -10°-5°C. Суміш може потім бути нагрітою до 20°-25°C і вода може потім бути додана, і одержана біфазна суміш може потім бути двічі екстрагована дихлорметаном. Об'єднані органічні фази можуть потім бути висушені над сульфатом натрію й відфільтровані, і одержаний фільтрат може потім бути сконцентрований під зниженим тиском при 60°C, щоб забезпечити залишок. Залишок потім очищують хроматографією колонці силікагелю (елюент: н-гептан/етилацетат 9:1, потім 8:2). Фракції, які містять головним чином (1R,2R,4S)-1-гідрокси-8-р-ментен-2-фенілсульфоксид, потім були об'єднані й сконцентровані під вакуумом протягом 10 годин при 40°-50°C, щоб забезпечити (1R,2R,4S)-1-гідрокси-8-р-ментен-2-фенілсульфоксид як суміш двох діастереомерів. Продукт цієї реакції може бути збережений замороженим.

Одержання (-)-цис-п-мента-2,8-дієн-1-олу: Суміш (1R,2R,4S)-1-гідрокси-8-р-ментен-2-фенілсульфоксиду і піперидину у диметилсульфоксиді нагрівали до 163°C у атмосфері аргону, і одержану суміш потім перемішували при 163°C протягом 3 годин. Суміш може потім бути охолоджена до 20°-25°C, оброблена водою і потім двічі екстрагована з dietyловим етером. Органічні фази можуть бути об'єднані й промиті послідовно 1N HCl, 7% розчином гідрокарбонату натрію, сольовим розчином і потім висушені над сульфатом натрію. Органічна фаза може потім бути сконцентрована під зниженим тиском. Одержаний залишок може потім бути очищений колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: - н-гептан, наступний - н-гептан:етилацетат (1:9 (об.:об.)). Фракції, що містять головним чином (-)-цис-р-мента-2,8-дієн-1-ол, об'єднані й сконцентровані під зниженим тиском при 40-50°C понад 10 годин, щоб забезпечити (-)-цис-р-мента-2,8-дієн-1-ол.

Одержання транс-(±)-Δ⁹-ТГК: (+)-п-мента-2,8-дієн-1-ол, одержаний як описано вище, за винятком того, що оксид (+)-лимонену (наприклад, що включає приблизно 1:1 цис/транс діастереомерну суміш) використовується замість оксиду (-)-

лимонену. Суміш оліветолу, хлориду цинку і безводного дихлорметану перемішували при 40°C протягом 1 години. Розчин (-)-р-мента-2,8-дієн-1-олу, (+)-р-мента-2,8-дієн-1-олу і безводного дихлорметану додавали краплями більше, ніж 1 година при 40°C при перемішуванні оліветол-місткої суміші, і одержану суміш потім перемішували протягом додаткових 40 хвилин при 40°C. Суміш може потім бути охолоджена до -10°C, і розчин $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ у безводному дихлорметані потім додавали краплями на протязі більше, ніж 1 година при -10°C. Суміш потім може бути перемішана протягом 30 хвилин при -10°C, і потім холодна вода може бути додана. Одержану біфазну суміш потім перемішували протягом додаткових 20 хвилин при 0°C. Одержана органічна фаза може потім бути зібрана й промита холодною водою, 8% водним бікарбонатом натрію і водою. Органічна фаза може потім бути сконцентрована під зниженим тиском при 40°C. Одержаний залишок може потім бути розчинений в н-гептані при 25°C і промитий 10% водним КОН протягом 40 хвилин при 25°C і потім промитий водою. Органічна фаза може потім бути сконцентрована під зниженим тиском при 50°C, щоб одержати неочищений (±)-Δ⁹-ТГК, що, як очікують, з'явиться як масло коричневого кольору.

Неочищений (±)-Δ⁹-ТГК у вигляді масла, одержаний цим способом, може потім бути розчинений у мінімальній кількості гептану і потім очищений хроматографією при єдиному проходженні, використовуючи Merck-Knauer RPK-1800 препаративний хроматограф з одним циліндром (наприклад, 50мм×210мм LUNA CM 10μM; завантажувальний об'єм - 600мг; елюент: н-гептан). Фракції, що містять транс-(±)-Δ⁹-ТГК об'єднані й сконцентровані під зниженим тиском при 40°C, щоб забезпечити транс- (±)-Δ⁹-ТГК (1), у якого може бути чистота більше, ніж 90%.

6.9 Приклад 9: Одержання транс-(±)-Δ⁹-ТГК

Суміш оліветолу, хлориду цинку і безводного дихлорметану перемішували при 40°C протягом 1 години. Розчин (±)-р-мента-2,8-дієн-1-олу у безводному дихлорметані потім додавали краплями на протязі більше, ніж 1 години при 40° при перемішуванні оліветол-місткої суміші, і одержану суміш потім перемішували протягом додаткових 0,50 годин при 40°C. Суміш може потім бути охолоджена до -10°C, і розчин $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ у безводному дихлорметані потім додавали краплями до суміші на протязі більше, ніж 1 година при -10°C. Суміш потім перемішували протягом 0,50 годин при -10°C, і холодна вода може потім бути додана при перемішуванні, щоб утворити біфазну суміш. Органічна фаза потім зібрана й промита холодною водою, 5% водним бікарбонатом натрію і водою. Органічна фаза може потім бути висушена над Na_2SO_4 і відфільтрована і одержаний фільтрат може потім бути сконцентрований під зниженим тиском, щоб забезпечити перший неочищений залишок -транс-(±)-Δ⁹-ТГК.

Перший неочищений залишок транс-(±)-Δ⁹-ТГК може потім бути розчинений в гептані і одержаний розчин може потім бути промитий 10% NaOH і водою. Органічний розчин може потім бути висушений азеотропною дистилляцією й сконцентрований

під зниженим тиском, щоб забезпечити другий неочищений залишок транс-(±)-Δ⁹-ТГК.

6.10 Приклад 10: Одержання транс-(±)-Δ⁹-ТГК із суміші неочищеного транс-(-)-Δ⁹-ТГК і транс-(+)-Δ⁹-ТГК

Транс-(-)-Δ⁹-ТГК може бути одержаний, як описано в Прикладі 9 для одержання залишку транс-(±)-Δ⁹-ТГК, за винятком того, що (+)-р-мента-2,8-дієн-1-ол використовується замість (±)-р-мента-2,8-дієн-1-олу. Неочищений транс-(-)-Δ⁹-ТГК, одержаний цим способом може скласти приблизно 40% від ваги транс-(-)-Δ⁹-ТГК, як визначено HPLC.

Транс-(+)-Δ⁹-ТГК може бути одержаний, як описано в Прикладі 9 для одержання залишку транс-(±)-Δ⁹-ТГК, за винятком того, що (-)-р-мента-2,8-дієн-1-ол використовується замість (±)-р-мента-2,8-дієн-1-олу. Неочищений транс-(+)-Δ⁹-ТГК одержаний цим способом може складати приблизно 35мас.% транс-(+)-Δ⁹-ТГК, HPLC.

Неочищений транс-(-)-Δ⁹-ТГК і неочищений транс-(+)-Δ⁹-ТГК можуть бути розчинені разом в гептані при 25°C. Одержаний розчин потім змішують з розчином 9% водного NaOH:метанол (20:80 (об.:об.)). Метанольні фази потім об'єднані й оброблені 10% лимонною кислотою при 0°C-5°C, до рН приблизно 7. Потім додавали гептан і одержану органічну фазу промивали водою. Органічна фаза може потім бути висушена над Na₂SO₄ і відфільтрована, і одержаний фільтрат може потім бути сконцентрований під зниженим тиском, щоб одержати неочищений транс (±)-Δ⁹-ТГК. Неочищений транс-(±)-Δ⁹-ТГК, одержаний цим способом може мати чистоту (HPLC) приблизно 45%, і, як очікують, буде коричневим маслом.

Неочищений транс-(±)-Δ⁹-ТГК може потім бути розчинений в гептані і одержаний розчин потім охолоджували до 0°C і затравлювали з кристалічним (±)-Δ⁹-ТГК. Одержана суміш може потім бути, крім того, охолоджена до -15° C протягом 12 годин і відфільтрована. Одержана тверда речовина може потім бути промита холодним гептаном і висушена під зниженим тиском, щоб забезпечити транс-(±)-Δ⁹-ТГК. Транс-(±)-Δ⁹-ТГК може мати чистоту більше, ніж 95% і, як очікують, з'явиться як тверді білі кристали. Крім того, кристалічний транс-(±)-Δ⁹-ТГК, одержаний цим способом, як очікують, збереже той білий вигляд протягом принаймні трьох днів при 25°C. Стабільність кристалічного транс-(±)-Δ⁹-ТГК може бути перевірена, як функція умов зберігання, використовуючи HPLC аналітичні способи, відомі в даній галузі, які здатні до відділення й виявлення канабіноїдних домішок. Таким чином можна продемонструвати, що кристалічний транс-(±)-Δ⁹-ТГК API(АФІ) представленого винаходу - більш стабільний щодо повітря, температури і світла в порівнянні із чистим транс-(-)-Δ⁹-ТГК енантіомером.

6.11 Приклад 11: Одержання (±)-Δ⁹-ТГК від (±)-Δ⁸-ТГК

Одержання (±)-Δ⁸-ТГК: Розчин метансульфонові кислоти в дихлорметані додавали до розчину оліветолу і (±)-р-мента-2,8-дієн-1-олу в дихлорметані. Одержана суміш може бути піддана кип'ятінню із зворотним холодильником протягом 4

годин з видаленням води, використовуючи Dean-Stark сепаратор. Суміш потім охолоджували до 25°C і обробляли водним NaHCO₃. Одержана органічна фаза може потім бути зібрана й сконцентрована під зниженим тиском. Одержаний залишок розчиняють в гептані і промивають 10% NaOH, і одержані органічні фази можуть бути сконцентровані під зниженим тиском, щоб одержати неочищений (±)-Δ⁸-ТГК, у якого може бути чистота більше, чим 65%.

Одержання (±)-9-хлор-транс-гексагідроканабінолу: Суміш неочищеного (±)-Δ⁸-ТГК, хлорид цинку і безводного дихлорметану перемішували протягом 0,5 годин при 25°C в атмосфері аргону. Суміш потім охолоджували до 0°C, і газоподібний хлорид водню барботували через суміш протягом 1,5 годин. Суміш можна потім вилити в крижану ванну, і одержану біфазну суміш, перемішувати протягом 1 години при 0-5°C. Органічна фаза може потім бути зібрана й промита послідовно холодною водою, 8% розчином бікарбонату натрію і водою. Органічну фазу потім висушують над безводним Na₂SO₄ і відфільтровують. Одержаний фільтрат потім концентрують під зниженим тиском при 30°C. Одержаний залишок може потім бути розчинений в н-гептані, охолоджений до 0°C, і затравлений з (±)-9-хлор-транс-гексагідроканабінолом. Одержану суміш потім перемішували при 0° C протягом 5 годин, охолоджували до -15°C і перемішували при -15°C протягом 60 годин. Суміш може потім бути профільтрована і одержана тверда речовина промита охолодженим н-гептаном. Тверда речовина може потім бути висушена під зниженим тиском при 50°C, щоб забезпечити (±)-9-хлор-транс-гексагідроканабінол. Чистота (±)-9-хлор-транс-гексагідроканабінолу, одержаного цим способом може перевищити 99%, як визначено HPLC.

Одержання (±)-Δ⁹-ТГК: Суміш калій-трет-амілату, (±)-9-хлор-транс-гексагідроканабінолу, одержаного як зазначено вище, і безводного толуолу перемішували протягом 75 хвилин при 65°C. Суміш потім охолоджували до 25°C і виливали у крижану воду. Одержана органічна фаза може потім бути зібрана й промита послідовно холодною водою, 7% бікарбонатом натрію і водою. Органічна фаза може потім бути висушена над безводним Na₂SO₄ і сконцентрована під зниженим тиском. Одержаний залишок потім може бути розчинений в н-гептані, охолоджений до 0°C і потім затравлений з (±)-Δ⁹-ТГК. Одержана суміш може бути перемішана при 0°C протягом 5 годин, охолоджена до -15°C, і потім перемішана при -15°C протягом 60 годин. Суміш може потім бути профільтрована і одержана тверда речовина промита охолодженим н-гептаном. Тверда речовина може потім бути висушена під зниженим тиском при 50°C, щоб забезпечити (±)-Δ⁹-ТГК, у якого може бути чистота (HPLC) більше, ніж 95%.

6.12 Приклад 12: Очищення (±)-Δ⁹-ТГК

Одержання (±)-Δ⁹-ТГК м-нітробензолсульфонату: Суміш неочищеного (±)-Δ⁹-ТГК (наприклад, другий неочищений залишок, одержаний відповідно до способу Прикладу 9, вище), може бути об'єднана з 3-

нітробензолсульфоніл хлоридом, триетиламіном і дихлорметаном і потім перемішували при 25°C протягом 1 години. Одержана суміш може потім бути оброблена холодною водою, після якої одержана органічна фаза може бути зібрана й промита послідовно 10% HCl, водою, 5% NaHCO₃ і водою. Органічну фазу потім висушують над Na₂SO₄ і фільтрують. Одержаний фільтрат може потім бути сконцентрований під зниженим тиском, щоб за-

Δ⁹-ТГК м-нітробензолсульфонату, у якого може бути чистота приблизно 40ваг.% (HPLC).

Цей перший неочищений залишок (±)-Δ⁹-ТГК м-нітробензолсульфонату може потім бути розчинений в ізопропанолі при 50°C. Одержаний розчин потім охолоджують до кімнатної температури, за-

Δ⁹-ТГК м-нітробензолсульфонатом, охолоджують до 0°C, і потім перемішують протягом 12-годин при 0°C. Одержану суміш потім фільтрують і од

Δ⁹-ТГК м-нітробензолсульфонату, як жовту тверду речовину. Другий неочищений залишок (±)-Δ⁹-ТГК м-нітробензолсульфонату, згідно HPLC, може мати чистоту більше, ніж 75%.

Другий неочищений (±)-Δ⁹-ТГК м-нітробензолсульфонат може потім бути розчинений в дихлорметані. Одержаний розчин може бути підданий дистиляції, у той час, як ізопропанол безупинно додають краплями до суміші. Дистиляцію припиняють, коли температура пару у голові колонки досягає 82,4°C. Вміст ємності дистиляції потім охолоджували до 0°C-5°C і одержану суспензію перемішують протягом 12 годин при 0°C-5°C. Суспензія може потім бути профільтрована, і одержану тверду речовину промивають холодним геп-

Δ⁹-ТГК м-нітробензолсульфонат, у якого може бути визначена HPLC чистота – 99,0%

Одержання (±)-Δ⁹-ТГК: Суміш кристалічного (±)-Δ⁹-ТГК м-нітробензолсульфонату одержаного як вище, 50% NaOH і метанолу перемішували при 50°C протягом приблизно 1-2 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Охолоджена суміш може потім бути змішана з холодною водою, з наступним додаванням 10% HCl, до pH приблизно 7 Одержана суміш може потім бути двічі екстрагована гептаном, і органічний екстракт, промивали послідовно 7% NaHCO₃ і водою. Органічну фазу потім висушували над Na₂SO₄ і фільтрували. Одержаний фільтрат може потім бути сконцентрований під тиском, щоб одержати неочищений (±)-Δ⁹-ТГК. Аналіз (HPLC) неочищеного продукту вказує, що може бути отримана чистота більше, ніж 92мас.% (±)-Δ⁹-ТГК.

Неочищений (±)-Δ⁹-ТГК може потім бути розчинений в гептані при 40°C. Одержаний розчин потім охолоджували до 0°C, затравлювали зі здрибненим у порошок кристалічним (±)-Δ⁹-ТГК, і перемішували протягом 12 годин при -15°C. Одержана суміш може потім бути відфільтрована, і одержана тверда речовина промита холодним

гептаном. Тверду речовину потім висушують під зниженим тиском, щоб забезпечити (±)-Δ⁹-ТГК як не зовсім білі кристали. Цей кристалічний (±)-Δ⁹-ТГК стабільний при 25°C у присутності повітря й лабораторного освітлення. Крім того, HPLC-аналіз продукту вказує, що може бути отримана чистота 99.0%.

6.13 Приклад 13: Одержання Кристалічного (±)-Δ⁹-ТГК з транс(-)-Δ⁹-ТГК і транс(+)-Δ⁹-ТГК

Розчин транс(-)-Δ⁹-ТГК (1a) і транс(+)-Δ⁹-ТГК (1b) в гептані, охолоджували до 0°C, затравлювали з транс(±)-Δ⁹-ТГК, і перемішували протягом 5 годин при 0°C. Одержану суміш охолоджували до -15°C і перемішували протягом додаткових 48 годин при -15°C. Суміш потім фільтрували і одержану тверду речовину промивали охолодженим н-гептаном. тверду речовину відновлювали, потім висушували під зниженим тиском при 35°C, щоб одержати неочищений (±)-Δ⁹-ТГК, у якого може бути чистота більше, ніж 93%.

Цей неочищений (±)-Δ⁹-ТГК може потім бути розчинений в гептані при 50°C і суміш охолоджена до 0°C при перемішуванні. Одержана суміш потім може бути перемішана при 0°C протягом 2 годин, охолоджена до -15°C і перемішана протягом додаткових 48 годин при -15°C. Суміш може потім бути профільтрована і одержана тверда кристалічна речовина промита охолодженим н-гептаном. Отриману тверду речовину потім висушують під зниженим тиском при 35°C, щоб одержати кристалічний (±)-Δ⁹-ТГК, у якого може бути чистота більше, ніж 97%.

6.14 Приклад 14: Одержання кристалічного (±)-Δ⁹-ТГК

Транс(+)-Δ⁹-ТГК, отриманий, наприклад, енантіоселективною хроматографією кристалічного (±)-Δ⁹-ТГК, як описано в Прикладі 16 нижче, і транс(-)-Δ⁹-ТГК, що може бути отриманий відповідно до способу Прикладу 4 вище, розчиняли в гептані. Одержаний розчин може бути охолоджений до 0°C і затравлений із кристалічним (±)-Δ⁹-ТГК. Одержану суміш перемішували протягом 5 годин при 0°C і потім протягом 72 годин при -15°C. Одержану суміш фільтрували і тверду речовину промивали холодним гептаном. Тверду речовину потім висушують під зниженим тиском при 35°C, щоб одержати кристалічний (±)-Δ⁹-ТГК, у якого може бути чистота більше, чим 98%.

6.15 Приклад 15: Одержання кристалічного (±)-Δ⁹-ТГК

Неочищений транс(-)-Δ⁹-ТГК і неочищений транс(+)-Δ⁹-ТГК можуть бути одержані способами, описаними в Прикладах 4 і 6 вище, відповідно. Неочищений транс(-)-Δ⁹-ТГК і неочищений транс(+)-Δ⁹-ТГК в гептані можуть бути підмішані до метанольно-каустичного розчину, що містить 50% каустичної соди, воду і метанол протягом 20 хвилин при 25°C. Одержана пурпурна метанольно-каустична фаза(нижча) може бути зібрана і органічна фаза змішана знову з метанольно-каустичним розчином, що містить 50% каустичної соди, воду і метанол протягом 20 хвилин при 25°C. Одержана метанольно-каустична фаза може бути зібрана і 10% розчин лимонної кислоти у воді може бути доданий до об'єднаних метанольно-каустичних

фаз, щоб понизити рН до приблизно 7. Жовта суміш, що одержується, може потім бути екстрагована гептаном. Одержана органічна фаза може бути зібрана й промита водою, висушена над Na_2SO_4 і профільтрована. Одержаний фільтрат може бути висушений азеотропною дистиляцією й сконцентрований під зниженим тиском. Одержане червоного кольору масло може бути розчинене в гептані, охолоджене до 0°C , і затравлене із кристалічним $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-ТГК}$. Одержана суміш може бути охолоджена до -15°C і перемішана при -15°C протягом 12 годин. Одержану суміш фільтрують під вакуумом і тверду речовину промивають холодним гептаном. Одержаний жовтий твердий речовини дозволяють висохнути при вакуумній фільтрації, щоб одержати неочищений $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-ТГК}$.

Неочищений $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-ТГК}$ може бути розчинений в гептані при 50°C і одержаний розчин охолоджений до -10°C протягом 2-3 годин. Одержану суміш фільтрують під вакуумом і тверду речовину промивають 3 рази охолодженим гептаном. Твердий речовини потім дозволяють висохнути під вакуумом, з одержанням $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-ТГК}$ як білих кристалів, у яких може бути чистота більше, ніж 95%.

6.16 Приклад 16: Відокремлення транс-(-)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ і транс-(+)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ від $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-ТГК}$

$(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-ТГК}$, одержаний відповідно за будь-якою з вищезгаданих процедур може бути відділений флеш-хроматографією на колонці Merck, використовуючи Chiralpak[®] AD[™] 20мм chiral (Daicel, Токіо, Японія) як стаціонарну фазу (завантажувальна здатність - 500мг на ін'єкцію, УФ при 228нм) і н-гептан:2-пропанол (95:5 (об.:об.)) як мобільну фазу. Фракції, що містять тільки транс-(-)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ ізомер, можуть бути об'єднані і швидко випаровувані речовини видалені, використовуючи ротаційний випарник при $35\text{-}40^\circ\text{C}$, щоб забезпечити транс-(-)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ (1а). Цим способом може бути виділено до 99,9% чистого транс-(-)- $\Delta^9\text{-ТГК}$.

6.17 Приклад 17: Відокремлення транс-(-)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ і транс-(+)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ від $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-ТГК}$

Кристалічний $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-ТГК}$, одержаний за будь-яким з вищезгаданих способів, може бути розчинений в суміші гептан:2-пропанол (95:5 (об.:об.)). Одержаний розчин потім вводили ін'єкційно в 2-дюймову стальну "Load and Lock" колонку (Varian), заповнену Chiralpak[®] AD хіральною похідною кре-

мнію (Chiral Technologies, Inc. Exton, PA). Елюювання може бути виконане при ізократних станах з розчином гептан:ізопропанол (95:5 (об.:об.)) при температурі приблизно 25°C і швидкості потоку 250мл елюент/хвилина. Виявлення сполук у елюенті може бути виконано УФ абсорбцією при 235нм.

Транс-(+)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ елюється першим і об'єднані елюенти транс-(+)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ можуть бути сконцентровані під зниженим тиском, з одержанням транс-(+)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ (1b) як червоно-жовтого масла.

Транс-(-)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ елюється після транс-(+)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ і об'єднані елюенти транс-(-)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ можуть бути сконцентровані під зниженим тиском, з одержанням транс-(-)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ (1а) як густого червоно-жовтого масла. Транс-(-)- $\Delta^9\text{-ТГК}$, одержаний цим способом, може мати чистоту більше, ніж 99%.

6.18 Приклад 18: Відокремлення транс-(-)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ і транс-(+)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ від $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-ТГК}$

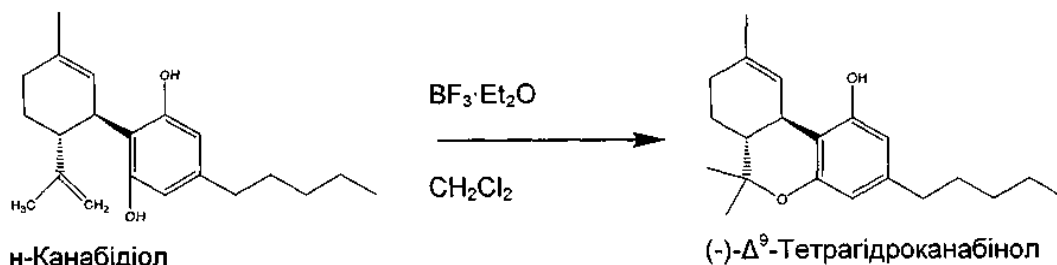
Кристалічний $(\pm)\text{-}\Delta^9\text{-ТГК}$, наприклад, одержаний за будь-яким з вищезгаданих способів, може бути розчинений в суміші 95:5 гептан:IPA (об.:об.), щоб забезпечити 10ваг.% розчин. Частина 10% розчину введена ін'єкційно в 220х50-мм колонку нержавіючої сталі (Merck), заповнену Chiralpak[®] AD 20мм хіральною похідною кремнію (Daicel, Токіо, Японія). Елюювання може бути виконане при ізократних станах розчином гептан:2-пропанолу (95:5 (об.:об.)) при приблизно 25°C і швидкості потоку 200мл елюент/хвилина. Виявлення продуктів у елюенті може бути здійснене УФ абсорбцією при 228нм.

Фракції, що містять (+)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ можуть бути об'єднані й сконцентровані під зниженим тиском, з одержанням (+)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ як червоно-жовтого масла, що має чистоту приблизно 97,0%.

Фракції, що містять транс-(-)- $\Delta^9\text{-ТГК}$, можуть бути об'єднані й сконцентровані під зниженим тиском, з одержанням транс-(-)- $\Delta^9\text{-ТГК}$ (1а) як густого червоно-жовтого масла, що має чистоту 99,9%. Цей продукт може бути збережений у морозильному апараті й захищений від світла й кисню.

6.19 Приклад 19: Одержання і характеристика кристалічного транс-(\pm)- $\Delta^9\text{-ТГК}$

6.19. 1 Одержання (-)- $\Delta^9\text{-Тетрагідроканабінолу}$ від н-канабідіолу



Реактор на 250мл був завантажений дихлорметаном (240г) і діетилетером трифториду бору (8,4г) і заповнений аргонном. Одержаний розчин був охолоджений до -10°C і розчин н-канабідіолу (15,0г) в дихлорметані (60г) додавали краплями до суміші за одногодинний період при -10°C . Реакцій-

ну суміш перемішували протягом додаткових двох годин при тій же самій температурі (-10°C). Зразок, взятий після 1,5 годин, був проаналізований (газова хроматографія) і знайдений вміст (-)- $\Delta^9\text{-тетрагідроканабінолу}$ ((-)- $\Delta^9\text{-ТГК}$) (80,8%), н-канабідіолу (CBD) (4,46%) і $\Delta^8\text{-ізо-ТГК}$ (12,3%).

Реакційну суміш виливали у крижану воду (100г), і суміш перемішували протягом 20 хвилин при 0°C. Шар дихлорметану послідовно промивали холодною водою (50г), розбавленим розчином гідрокарбонату натрію (50г) і водою (50г). Розчин дихлорметану висушували над безводним сульфатом натрію (15г), і розчинник випаровували під зниженим тиском при 40°C (тобто, температура водяної бані), щоб забезпечити 14,9г жовтого масла (вихід 99%), що містить 81,8% (-)- Δ^9 -ТГК, відповідно до аналізу HPLC.

6.19. 2 Одержання (+)- Δ^9 -ТГК

(+)- Δ^9 -ТГК був одержаний хроматографічним розподілом рацемічного Δ^9 -ТГК на препаративно-хроматографічному приладі (Merck-Knauer PP K-1800) (Knauer; Берлін, Німеччина). Рацемічний Δ^9 -ТГК був відділений флеш-хроматографією через колонку Merck (210x50мм) (Merck; Дармштадт, Німеччина) заповнену Chiralpak[®] AD[™] (Diacel; Токіо, Японія) 20 μ М хіральною стаціонарною фазою (завантажувальна здатність: 500мг за ін'єкцію) з УФ виявленням при 228нм. Елюція була виконана з н-гептан/2-пропанолу 95:5 (об/об), швидкість потоку 200мл/хв. при 20-25°C. Фракції, що містять чистий (+)- Δ^9 -ТГК, були об'єднані й випаровані сухого стану на ротаційному випарнику під зниженим тиском при температурі (водяної бані) 35-40°C. Висушування було закінчено, коли продукт досяг постійної ваги (втрата у вазі становить менше, ніж 0,2% через 5-6 годин під вакуумом менше, ніж 1,0мБар), щоб надати цільову сполуку (+)- Δ^9 -ТГК. Об'єднаний зразок, що використовувався в наступній стадії (одержання кристалічного (\pm)- Δ^9 -ТГК) мав чистоту (HPLC) 94,3%.

6.19. 3 Одержання кристалічного (\pm)- Δ^9 -ТГК

Реактор на 100мл заповнювали неочищеним розчином, що включає (-)- Δ^9 -ТГК (3,36г; 81,8%) і (+)- Δ^9 -ТГК (2,76г; 94,3%) в н-гептані (6,5г). Розчин затравлювали рацемічним Δ^9 -ТГК (0.01г) при 0°C і перемішували протягом 5 годин при 0°C. Суміш охолоджували до -15°C і перемішували протягом 48 годин при тій же самій температурі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали на фільтрі охолодженим н-гептаном (6,0г) і висушували під зниженим тиском при 35°C (температура водяної бані) до постійної ваги, щоб забезпечити 3,5г рацемічного Δ^9 -ТГК. Після двох перекристалізацій від н-гептану, одержали 2,0г кристалічного рацемічного Δ^9 -ТГК. Ця речовина була охарактеризована дифракційною рентгенограмою, HPLC, визначенням температури плавлення, диференційною сканувальною калориметрією (DSC), термальним гравіметричним аналізом (TGA), і інфрачервоною спектроскопією (FTIR), як передбачено в наступних шести секціях.

6.19. 4 Дифракційна рентгенограма порошку (PXRD) кристалічного (\pm)- Δ^9 -ТГК

Дифракційна рентгенограма зразка порошку (\pm)- Δ^9 -ТГК була визначена відповідно до способів, відомим у даній галузі, використовуючи PANALYTICAL (Phillips/PANalytical Inc; Natick, MA), X'Pert Pro MPD рентгенівська порошкова система (CuK α радіація, гоніометр PW3050/60, PW3015/20 RTMS детектор (X'Celerator). Аналіз був виконаний з гоніометром, що обертається в безперервному режимі 6.35 секунд числом 0.017, діапазон пропуску два-тета 5°-35°. Результати показані на Фіг.1 і отримані в підсумку в Таблиці 1.

Таблиця 1

Положення [° 2Тета]	Максимум (значення)	FWHM [° 2Тета]	D-інтервал [Å]	Відносна Інтенсивність [%]
6.6692	19498.80	0.1937	13.24282	100.00
7.5065	371.92	0.2442	11.76756	1.91
8.2160	6175.19	0.2022	10.75285	31.67
10.0639	452.67	0.1833	8.78223	2.32
12.0785	2719.63	0.2648	7.32158	13.95
12.5994	3096.56	0.1849	7.01999	15.88
13.4115	1526.84	0.1946	6.59672	7.83
15.7538	3687.75	0.2438	5.62076	18.91
16.7992	3184.87	0.2996	5.27328	16.33
16.9469	3842.66	0.1379	5.22765	19.71
18.1358	824.73	0.2900	4.88753	4.23
18.3638	838.84	0.1931	4.82737	4.30
18.9889	1149.05	0.3438	4.66985	5.89
19.4280	1481.36	0.2117	4.56526	7.60
20.3297	5867.26	0.2421	4.36478	30.09
21.3925	2243.64	0.2405	4.15027	11.51
22.6319	891.49	0.2973	3.92572	4.57
23.1056	549.17	0.2055	3.84628	2.82
23.7747	914.98	0.2504	3.73952	4.69
24.8661	800.07	0.3940	3.57782	4.10
25.6949	264.12	0.2130	3.46427	1.35
26.8305	79.60	0.2079	3.32016	0.41
27.4632	144.77	0.2812	3.24509	0.74

Продовження таблиці 1

28.6526	365.56	0.3754	3.11303	1.87
31.5552	296.56	0.3828	2.83298	1.52
33.7001	78.62	0.0830	2.65741	0.40
34.1623	86.35	0.4055	2.62251	0.44

6.19. 5 HPLC- аналіз кристалічного (±)-Δ⁹-ТГК
HPLC- аналіз був виконаний, використовуючи LaChrom System 2 (Merck-Hitachi; Merck KGa, Darmstadt, Germany/Hitachi Instruments, Inc, Separation System Group, San Jose, CA) і показав чистоту 98,8% (Фіг.2). Використовувана колонка - Hypersil BDS C18 3 мікрон; 150×4,6-мм. Мобільна фаза (А: метанол, В: вода, С: THF); 71%А/24%В/5%С протягом 25 хвилин, градієнт до 71%А/5%В/24%С через 10 хвилин, 71%А/5%В/24%С протягом 10 хвилин; швидкість потоку: 1мл/хвилина; Виявлення:УФ-детектор зафіксував довжину хвилі (228nm); Температура: 25°C.

Результати представлені на Фіг.2.

6.19. 6 Температура плавлення кристалічного (±)-Δ⁹-ТГК

Температура плавлення кристалічного (±)-Δ⁹-ТГК була виміряна, використовуючи Buchi, B-545 (Zurich, Switzerland) інструмент температури плавлення. Визначена температура плавлення становила 63,3-64,0°C.

6.19. 7 Диференційно-сканувальна калориметрія кристалічного (±)-Δ⁹-ТГК

Диференційно-сканувальна калориметрію кристалічного (±)-Δ⁹-ТГК була виконана, використовуючи Mettler Toledo DSC822e інструмент (Mettler Toledo; Columbus, Ohio). Приблизно 7мг кристалічного (±)-Δ⁹-ТГК були точно відважені в 40-мікролітрову алюмінієву посудину і закупорена перфорованою кришкою. Зразок нагрівали при 10°C/хв. у діапазоні 25°C-320°C із видаленням газу азоту.

Результати відображені на Фіг.3.

6.19. 8 Термальний гравіметричний аналіз кристалічного (±)-Δ⁹-ТГК

Термальний гравіметричний аналіз був виконаний, використовуючи Mettler Toledo інструмент TGA/SDTA851a. Приблизно 15мг кристалічного (±)-Δ⁹-ТГК були точно відважені в керамічну посудину. Зразок нагрівали зі швидкістю 10°C/хв. у діапазоні 25°C-320°C із видаленням газу азоту.

Результати відображені на Фіг.4.

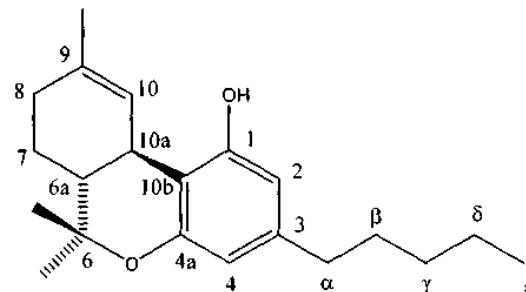
6.19. 9 Інфрачервона спектроскопія кристалічного (±)-Δ⁹-ТГК

Інфрачервоні спектри були одержані, використовуючи Спектрометр Nicolet Impact 410 FT-IR (Nicolet, Instrument Corporation, Madison, WI) обладнаний Pike Technologies (Madison, WI), EasiDiff Diffuse Reflectance Accessory, використовуючи 5% дисперсію зразка кристалічного (±)-Δ⁹-ТГК винаходу в броміді калію. Спектр був зареєстрований при 4см⁻¹ розрізнення, використовуючи 64 фони й 64 сканувальні зразки в діапазоні хвильового числа 400-4000см⁻¹. Головні піки були зареєстровані при 3325, 2926, 2863, 1622, 1578, 1509, 1420, 1332, 1270, 1233, 1186, 1128, 1113, 1091, 1051, 1034, 1009, 992, 972, 921, 909, 876, 846, 807, 772, 727, 694, і 654см⁻¹.

Отримані спектри зображені на Фіг.5А і Фіг.5В.

6.19.10 ¹H і ¹³C ЯМР Спектроскопія кристалічного (±)-Δ⁹-ТГК

Кристалічний транс-(±)-Δ⁹-ТГК, одержаний відповідно до способів, розкритим тут, був також охарактеризований обома ¹H ЯМР (Фіг.6А-6D) і ¹³C ЯМР (Фіг.7А-7D). Дані в Таблицях 2 і 3 нижче надані для порівняння з даними Фіг.6А-6D і Фіг.7А-7D, відповідно.



Хімічна Структура (-) - Δ⁹-ТГК

Таблиця 2 забезпечує резюме порівняння ¹H ЯМР зміщення щодо еталону (-)-Δ⁹-ТГК із літературними значеннями (Taylor і ін. (1966) J.. Chem Soc. 88: 367)

Таблиця 2

Протон	Хімічний зсув		Мультиплетність	Кількість протонів	J (Гц)	
	Експ.	Література			Експ.	Література
Ароматичний	6,13	6,12	д	1	1,2	-
	6,26	6,32	д	1	1,5	-
Олефіновий	6,29	6,42	д	1	-	-
10aH	3,20	3,14	ш д	1	-	-
Олефіновий CH ₃	1,69	1,65	с	3	-	-
gem di-CH ₃	1,09	1,08	с	3	-	-
	1,42	1,38	с	3	-	-
Ω-CH ₃	0,88	0,88	т	3	-	-

Таблиця 3 показує підсумкове порівняння ^{13}C ЯМР порівняння зміщення щодо еталону (-)- Δ^9 -

ТГК із літературними значеннями (Archer і ін. (1977) J. Org. Chem. 42: 490)

Таблиця 3

Вуглець	Хімічний зсув (млн.ч.)		Вуглець	Хімічний зсув (млн.ч.)	
	Експ.	Література		Експ.	Література
C (1)	154,5	154,4	C (10)	123,5	123,7
C (2)	107,4	107,5	C (10a)	33,7	33,6
C (3)	142,6	142,5	6 α -CH ₃	19,4	19,2
C (4)	110,0	109,8	6 β -CH ₃	27,7	27,5
C (4a)	153,9	154,1	9-CH ₃	23,5	23,3
C (10b)	109,0	108,9	α -C	35,6	35,4
C (6)	77,2	77,1	β -C	30,8	30,5
C (6a)	45,9	45,7	γ -C	31,6	31,4
C (7)	25,2	25,0	δ -C	22,7	22,5
C (8)	31,3	31,1	ε -C	14,2	15,0
C (9)	134,2	133,8			

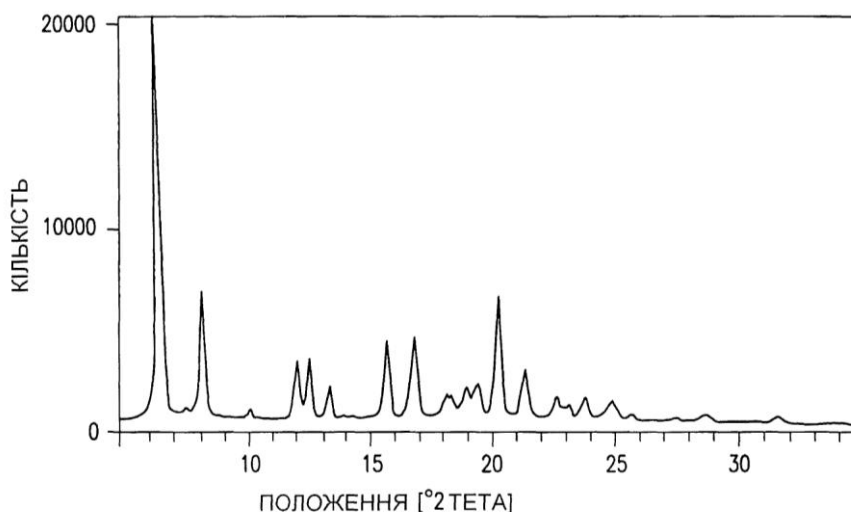
^1H ЯМР спектри, отримані після аналізу кристалічного транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК, одержаного відповідно до способів, розкритих тут, представлені у Фіг.6A-6D.

^{13}C ЯМР спектри, отримані після аналізу кристалічного транс-(\pm)- Δ^9 -ТГК, одержаного відповідно до способів, розкритих тут, представлені у Фіг.7A-7D.

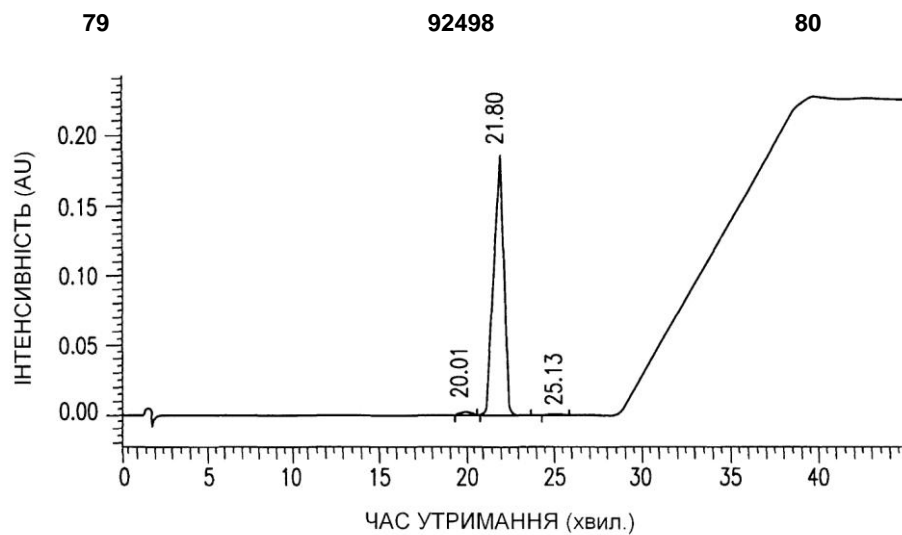
Даний винахід не повинен бути обмежений конкретними втіленнями, розкритими в Прикладах,

які призначені для ілюстрації декількох аспектів винаходу й будь-яких втілень, які функціонально еквівалентні у рамках цього винаходу. Дійсно, різні модифікації винаходу, на додаток до показаних і описаних тут, будуть очевидними для фахівців у даній галузі і мається на увазі, що вони входять в межі доданої формули винаходу.

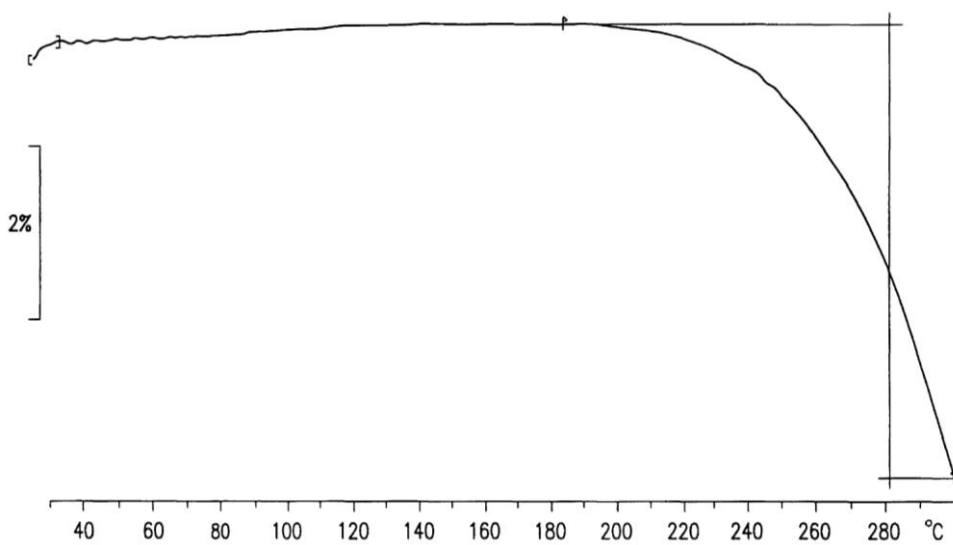
Ряд джерел інформації, що були процитовані тут, включені в опис винаходу посиланнями в усій своїй повноті.



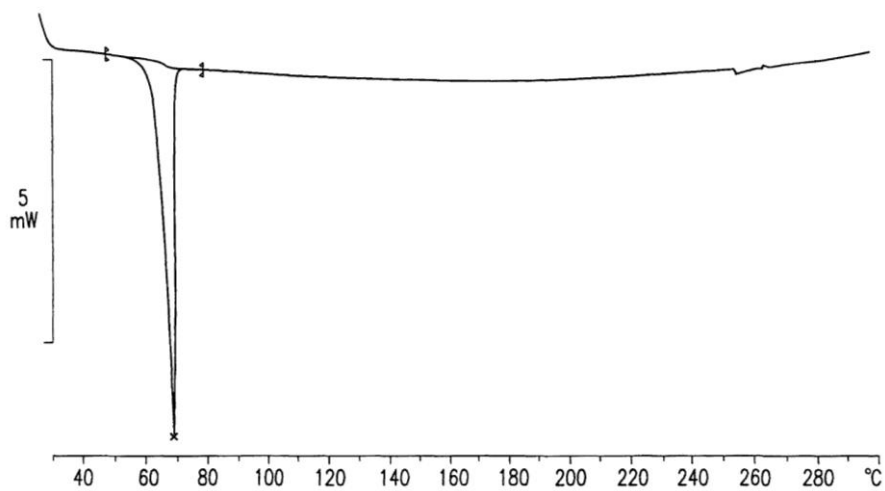
ФІГ. 1



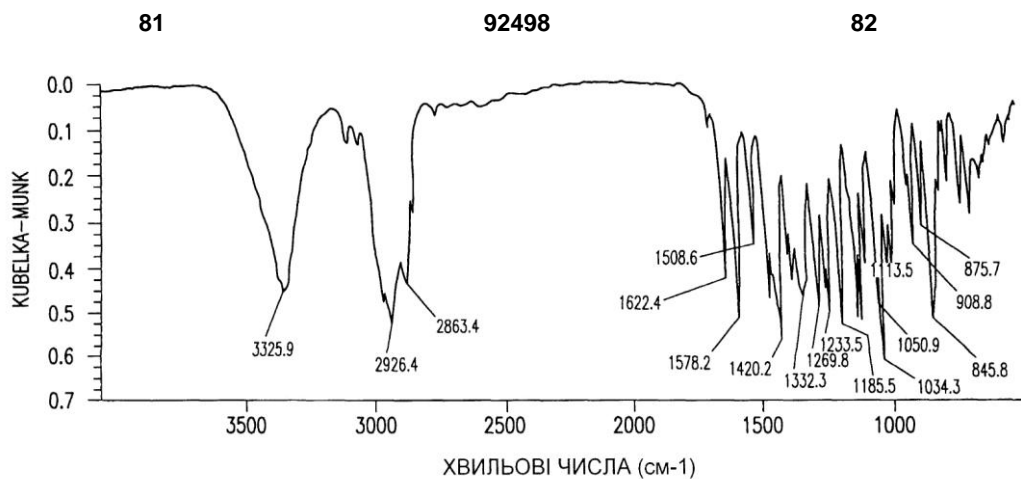
ФІГ. 2



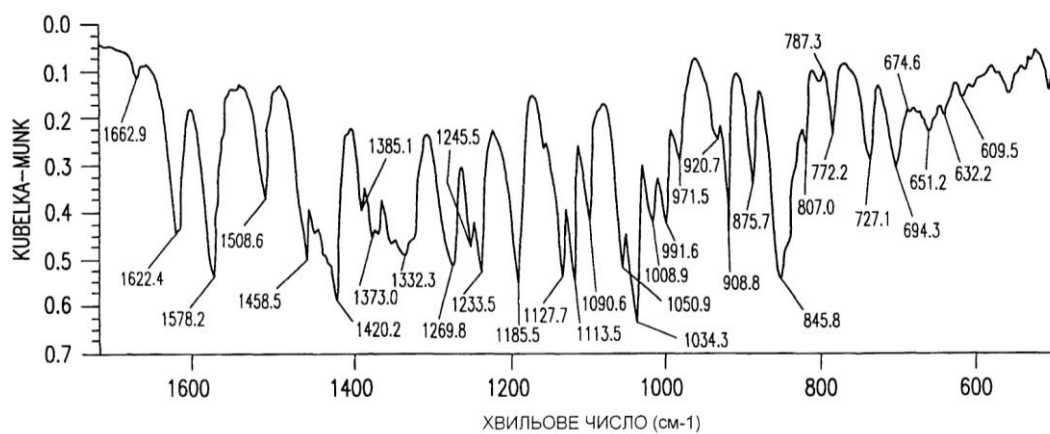
ФІГ. 3



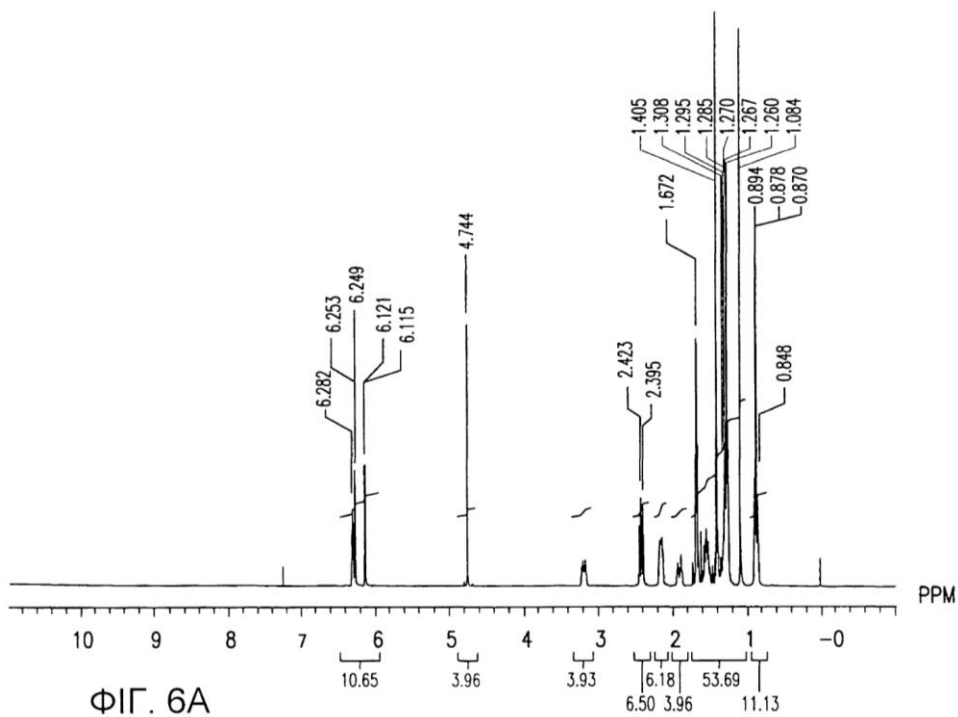
ФІГ. 4

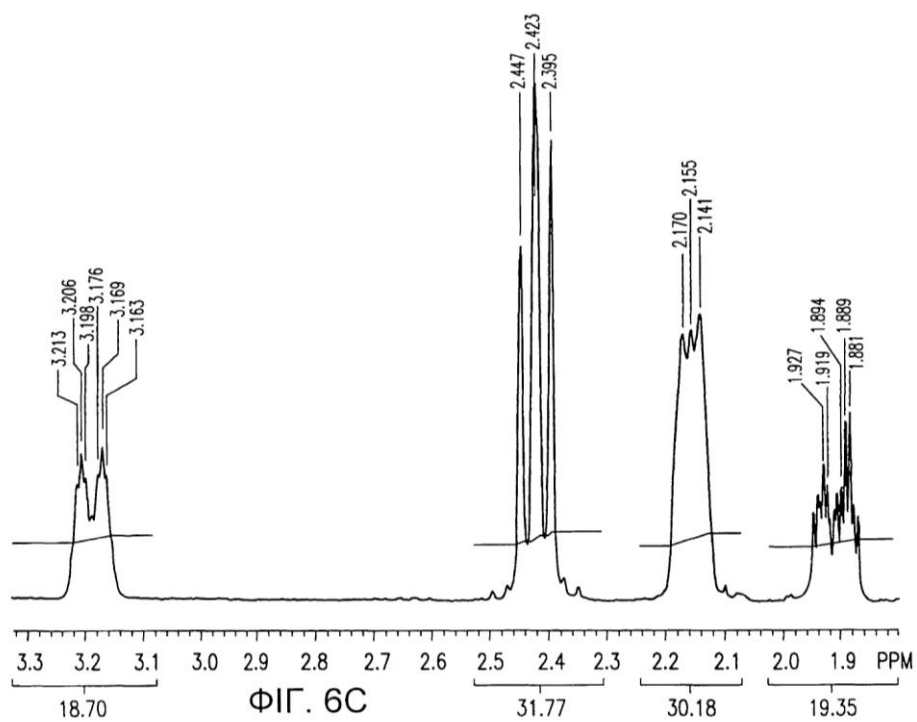
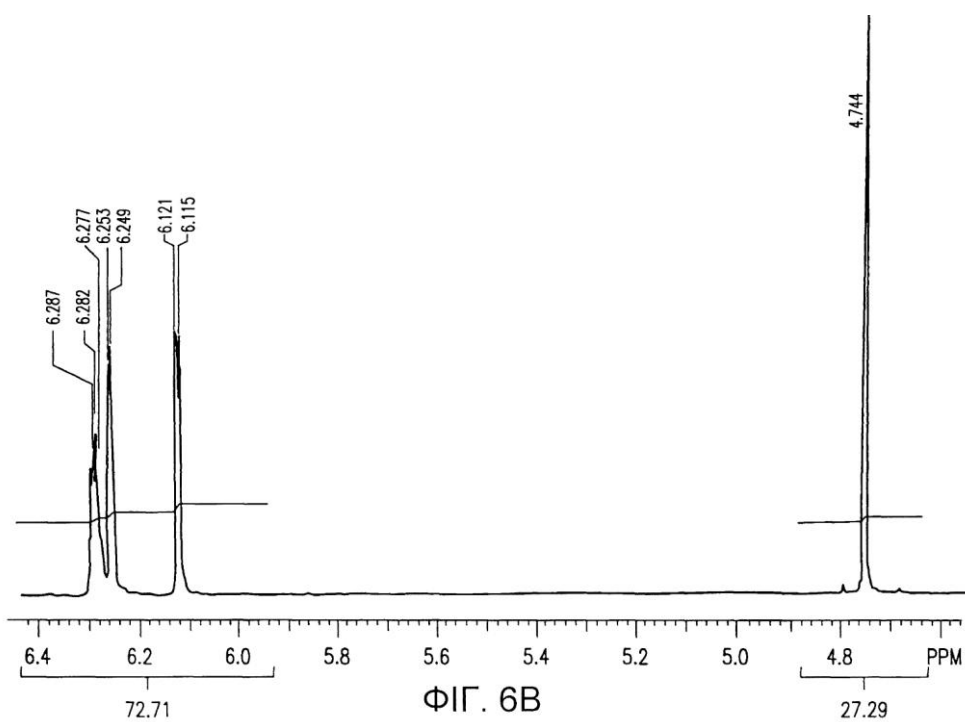


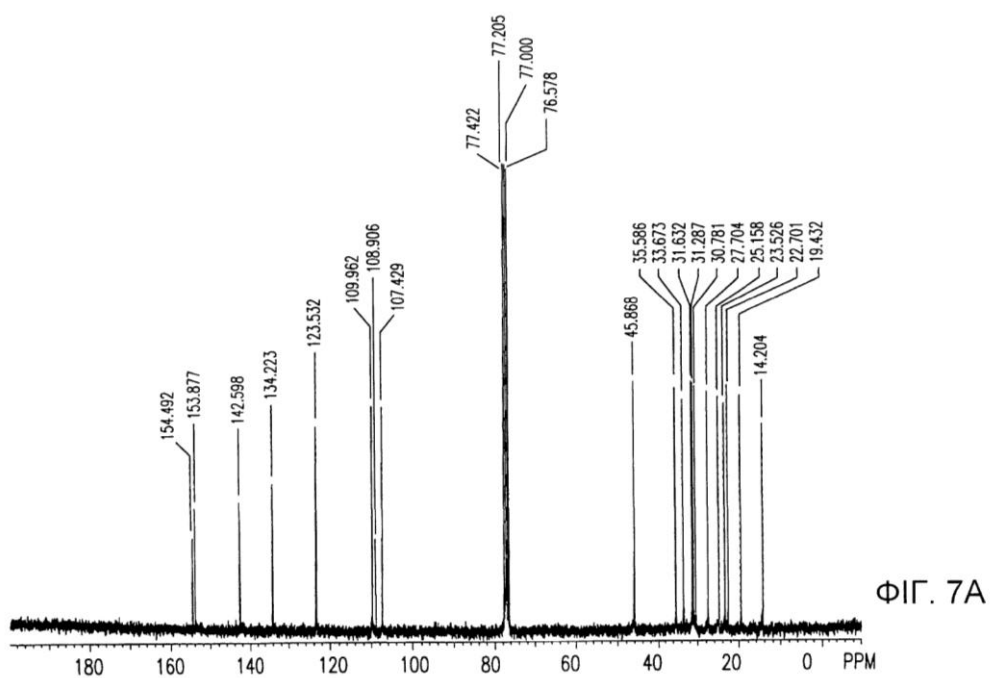
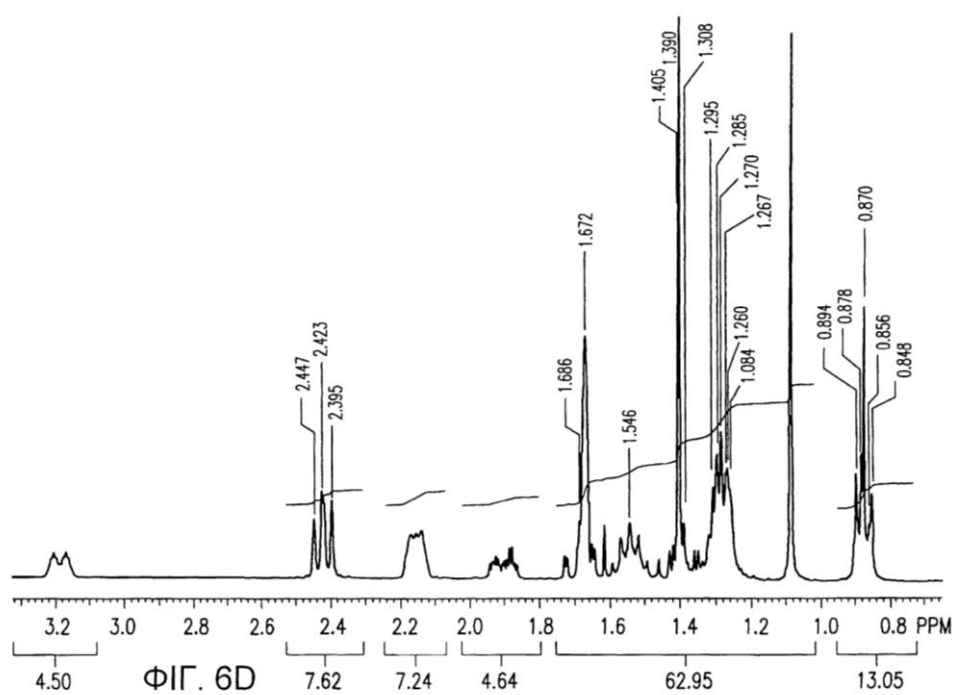
ФІГ. 5А

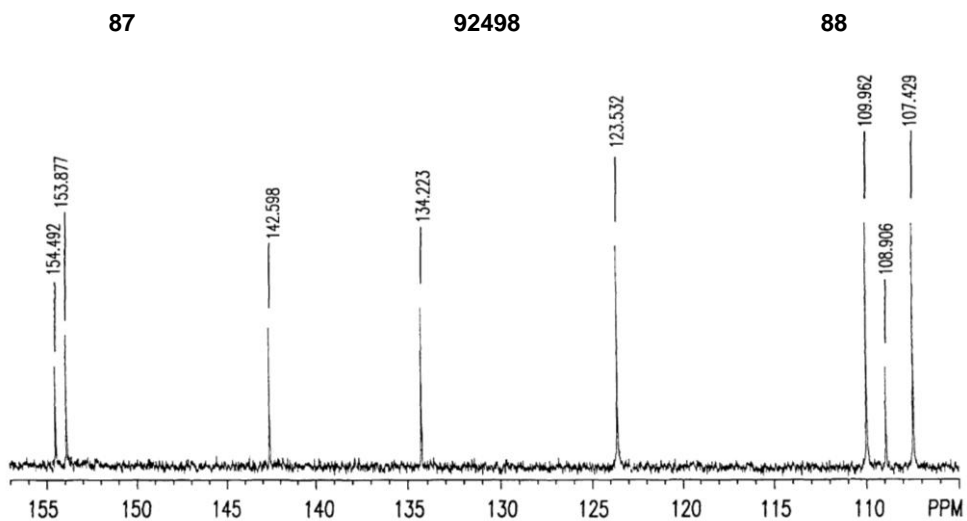


ФІГ. 5В

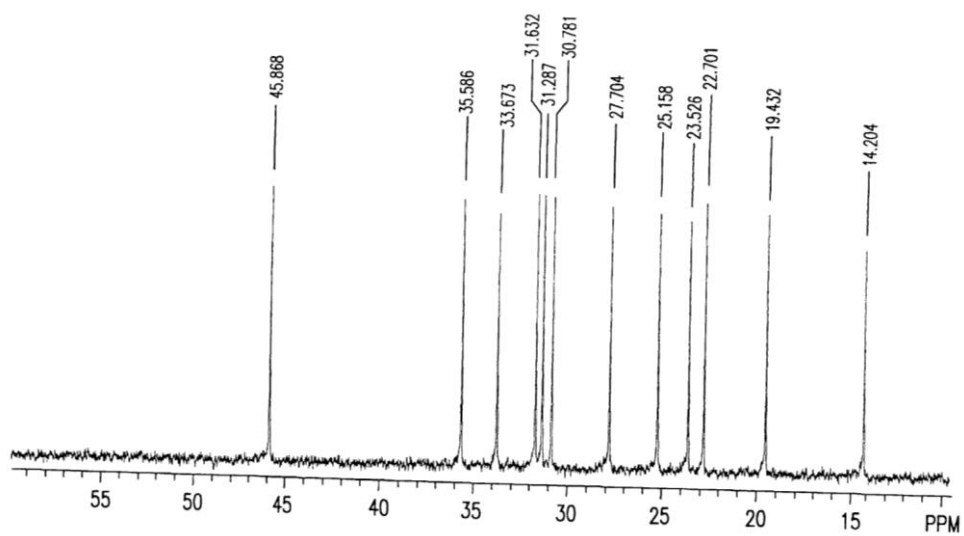




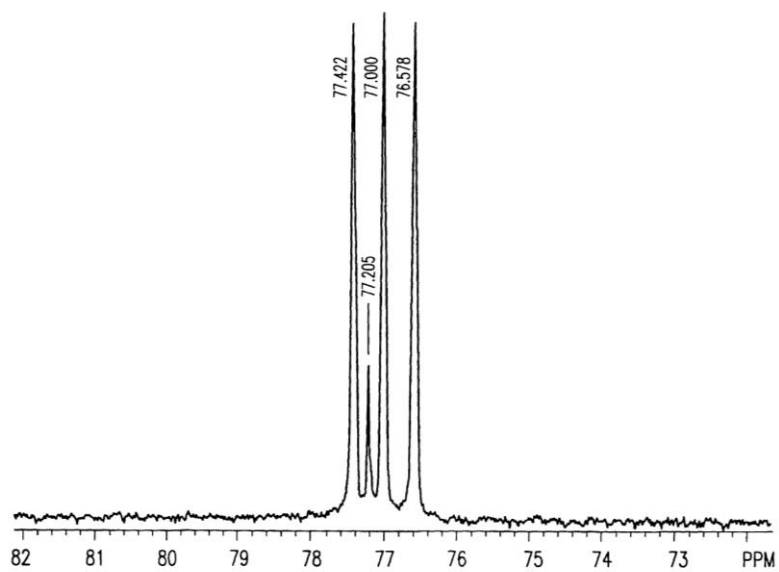




ΦΙΓ. 7B



ΦΙΓ. 7C



ΦΙΓ. 7D

