

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 327**

51 Int. Cl.:

A61K 31/352 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2015 PCT/GB2015/053028**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16059403**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2015 E 15784111 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 3206716**

54 Título: **Uso de cannabinoides en el tratamiento de convulsiones atónicas en el síndrome de Lennox-Gastaut**

30 Prioridad:

14.10.2014 GB 201418171

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.03.2021

73 Titular/es:

**GW PHARMA LIMITED (100.0%)
Sovereign House, Vision Park, Histon
Cambridge, CB24 9BZ, GB**

72 Inventor/es:

**GUY, GEOFFREY;
WRIGHT, STEPHEN;
MEAD, ALICE y
DEVINSKY, ORRIN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 811 327 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de cannabinoides en el tratamiento de convulsiones atónicas en el síndrome de Lennox-Gastaut

La presente invención se refiere al uso de cannabidiol (CBD) en el tratamiento de convulsiones en el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS). El CBD usado está en forma de un extracto de cannabis altamente purificado que comprende al menos 98 % (p/p) de CBD o está presente como un compuesto sintético. Las convulsiones en LGS que se van a tratar son convulsiones atónicas.

Cuando el CBD usado está en forma de un extracto de cannabis altamente purificado de modo que el CBD está presente en más del 98 % del extracto total (p/p), el tetrahidrocannabinol (THC) cannabinoide se ha eliminado sustancialmente, para un nivel de no más de 0.15 % (p/p) y el análogo de propilo de CBD, Cannabidivarina (CBDV) está presente en cantidades de hasta 1 %.

En uso, el CBD se puede administrar concomitantemente con uno o más de otros fármacos antiepilépticos (AED). Alternativamente, el CBD se puede formular para administración por separado, de forma secuencial o simultánea con uno o más AED o la combinación se puede proporcionar en una sola forma de dosificación. Cuando el CBD se formula para administración por separado, de forma secuencial o simultánea, se puede proporcionar como un kit o junto con instrucciones para administrar el uno o más componentes de la manera indicada. También se puede usar como medicamento único, esto es, como monoterapia.

Antecedentes de la invención.

La epilepsia ocurre en aproximadamente el 1 % de la población mundial (Thurman *et al.*, 2011), de los cuales el 70 % puede controlar adecuadamente sus síntomas con los fármacos antiepilépticos existentes (AED). Sin embargo, el 30 % de este grupo de pacientes (Eadie *et al.*, 2012), no pueden obtener la libertad de convulsiones de los AED disponibles y, como tales, se denominan pacientes con epilepsia intratable o "resistente al tratamiento" (TRE).

La epilepsia intratable o resistente al tratamiento se definió en 2009 por the International League Against Epilepsy (ILAE) as "*failure of adequate trials of two tolerated and appropriately chosen and used AED schedules (whether as monotherapies or in combination) to achieve sustained seizure freedom*" (Kwan *et al.*, 2009).

Las personas que desarrollan epilepsia durante los primeros años de vida a menudo son difíciles de tratar y, como tales, a menudo se denominan resistentes al tratamiento. Los niños que sufren convulsiones frecuentes en la infancia suelen sufrir daños neurológicos que pueden causar retrasos cognitivos, conductuales y motores.

La epilepsia infantil es un trastorno neurológico relativamente común en niños y adultos jóvenes con una prevalencia de aproximadamente 700 por 100,000. Esto es el doble del número de adultos epilépticos por población.

Cuando un niño o un adulto joven presenta una convulsión, normalmente se llevan a cabo investigaciones para investigar la causa. La epilepsia infantil puede ser causada por muchos síndromes y mutaciones genéticas diferentes y, como tal, el diagnóstico de estos niños puede llevar algún tiempo.

El síntoma principal de la epilepsia son las convulsiones repetidas. Para determinar el tipo de epilepsia o el síndrome epiléptico que sufre un paciente, se realiza una investigación sobre el tipo de convulsiones que está experimentando. Se realizan observaciones clínicas y pruebas de electroencefalografía (EEG) y el (los) tipo (s) de convulsiones se clasifican según la clasificación ILEA que se describe a continuación y en la figura 1.

La clasificación internacional de los tipos de convulsión propuesta por el ILAE se adoptó en 1981 y el ILAE publicó una propuesta revisada en 2010 y aún no ha reemplazado la clasificación de 1981. La figura 1 está adaptada de la propuesta de 2010 para la terminología revisada e incluye los cambios propuestos para reemplazar la terminología de parcial con focal. Además, el término "convulsión parcial simple" ha sido reemplazado por el término "convulsión focal donde la conciencia/capacidad de respuesta no se ve afectada" y el término "convulsión parcial compleja" se ha reemplazado por el término "convulsión focal donde la percepción//conciencia está afectada".

En la figura 1 se puede ver que las convulsiones generalizadas, donde la convulsión surge dentro y se conecta rápidamente a redes distribuidas bilateralmente, se pueden dividir en seis subtipos: convulsiones tónica-clónica (mayor mal); ausencia (menor mal) de convulsiones; convulsiones clónicas; convulsiones tónicas; convulsiones atónicas y convulsiones mioclónicas.

Las convulsiones focales (parciales) donde la convulsión se origina dentro de redes limitadas a un solo hemisferio, también se dividen en subcategorías. Aquí la convulsión se caracteriza según una o más características de la convulsión, incluyendo aura, motor, autonomía y conciencia/capacidad de respuesta. Cuando una convulsión comienza como una convulsión localizada y evoluciona rápidamente para distribuirse dentro de las redes bilaterales, esta convulsión se conoce como convulsión convulsiva bilateral, que es la terminología propuesta para reemplazar las convulsiones generalizadas

secundarias (convulsiones generalizadas que han evolucionado a partir de convulsiones focales y ya no permanecen localizadas).

5 Las convulsiones focales en las que se altera la conciencia/capacidad de respuesta del sujeto se denominan convulsiones focales con discapacidad y las convulsiones focales donde la conciencia o la capacidad de respuesta del sujeto no se alteran se denominan convulsiones focales sin discapacidad.

Las convulsiones atónicas implican la pérdida del tono muscular, haciendo que la persona caiga al suelo. A veces se denominan "ataques de caída" y suelen ser breves (menos de 15 segundos). Las convulsiones atónicas pueden ocurrir sin previo aviso al estar de pie, sentado y caminando y el paciente a menudo sufre un trauma debido a una caída.

10 Las convulsiones atónicas a menudo se asocian con el síndrome de Lennox-Gastaut, pero también se producen y pueden ser sintomáticas de otros tipos de síndromes epilépticos que incluyen: complejo de esclerosis tuberosa; síndrome de Dravet; síndrome de Doose; síndrome de Aicardi; CDKL5 y Dup15q.

Los síndromes epilépticos a menudo se presentan con muchos tipos diferentes de convulsiones y es importante identificar los tipos de convulsiones que padece un paciente, ya que muchos de los AED estándar están destinados a tratar o solo son efectivos contra un tipo/subtipo de convulsión dado.

15 Un síndrome de epilepsia infantil de este tipo es el síndrome de Lennox-Gastaut. El síndrome de Lennox-Gastaut es una forma grave de epilepsia. Las convulsiones generalmente comienzan antes de los 4 años. Los tipos de convulsiones, que varían entre los pacientes, incluyen tónica (rigidez del cuerpo, desviación hacia arriba de los ojos, dilatación de las pupilas y patrones respiratorios alterados), atónica (pérdida breve del tono muscular y conciencia, causando caídas abruptas), ausencia atípica (hechizos de mirada) y mioclónica (sacudidas musculares repentinas).
20 Puede haber períodos de convulsiones frecuentes mezclados con períodos breves, relativamente libres de convulsiones.

La mayoría de los niños con síndrome de Lennox-Gastaut experimentan algún grado de deterioro del funcionamiento intelectual o del procesamiento de la información, junto con retrasos en el desarrollo y trastornos del comportamiento.

25 El síndrome de Lennox-Gastaut puede ser causado por malformaciones cerebrales, asfixia perinatal, lesión grave en la cabeza, infección del sistema nervioso central y afecciones metabólicas o degenerativas heredadas. En el 30-35 por ciento de los casos, no se puede encontrar la causa.

El tratamiento de primera línea para las convulsiones atónicas, incluido el tratamiento de las convulsiones atónicas en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, generalmente comprende un AED de amplio espectro, tal como el valproato de sodio, a menudo en combinación con lamotrigina. Otro AED que puede considerarse incluye rufinamida, felbamato, clobazam y topiramato.

30 Los AED tales como carbamezapina, gabapentina, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabineor y vigabatrina están contraindicados en las convulsiones atónicas.

Los AED comunes definidos por sus mecanismos de acción se describen en las siguientes tablas:

Tabla 1. Ejemplos de AED de espectro estrecho

AED de espectro estrecho	Mecanismo	Indicación
Fenitoína	Canal de sodio	Parciales complejas Tónica-clónica
Fenobarbital	GABA/Canal de calcio	Convulsiones parciales Tónica-clónica
Carbamazepina	Canal de sodio	Convulsiones parciales Tónica-clónica Convulsiones mixtas
Oxcarbazepina	Canal de sodio	Convulsiones parciales Tónica-clónica

		Convulsiones mixtas
Gabapentina	Canal de calcio	Convulsiones parciales Convulsiones mixtas
Pregabalina	Canal de calcio	Terapia complementaria para convulsiones parciales con o sin generalización secundaria
Lacosamida	Canal de sodio	Terapia complementaria para convulsiones parciales
Vigabatrina	GABA	Convulsiones tónica-clónica generalizadas secundariamente Convulsiones parciales Espasmos infantiles debido al síndrome de West

Tabla 2. Ejemplos de AED de amplio espectro

AED de amplio espectro	Mecanismo	Indicación
Ácido valproico	GABA/Canal de sodio	Tratamiento de primera línea para convulsiones tónica-clónica, convulsiones de ausencia y convulsiones mioclónica
		Tratamiento de segunda línea para convulsiones parciales y espasmos infantiles. Uso intravenoso en estado epiléptico.
Lamotrigina	Canal de sodio	Convulsiones parciales Convulsiones tónica-clónica asociadas con el síndrome Lennox-Gastaut
Topiramato	GABA/Canal de sodio	Convulsiones asociadas con el síndrome Lennox-Gastaut
Zonisamida	GABA/ Canal de sodio/calcio	Terapia complementaria en adultos con convulsiones de inicio parcial. Espasmo infantil Convulsiones mixtas Convulsión tónica-clónica generalizada asociada con el síndrome Lennox-Gastaut
Levetiracetam	Canal de calcio	Convulsiones parciales Terapia complementaria para convulsiones parciales, mioclónicas y tónica-clónica
Clonazepam	GABA	Ausencias típicas y atípicas Mioclónicas infantiles Convulsiones mioclónicas Convulsiones acinéticas Convulsiones atónicas
Rufinamida	Canal de sodio	Tratamiento complementario de las convulsiones parciales asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.

Tabla 3. Ejemplos de AED usados específicamente en epilepsia infantil

AED	Mecanismo	Indicación
Clobazam	GABA	Terapia complementaria en convulsiones parciales complejas Estado epiléptico Mioclónica Ausente mioclónica Parcial simple Parciales complejas Convulsiones por ausencia Síndrome de Lennox-Gastaut
Estiripentol	GABA	Epilepsia mioclónica severa en la infancia (síndrome de Dravet)

A partir de estas tablas se puede ver que solo hay un fármaco aprobado actualmente para su uso en el tratamiento de las convulsiones atónicas, a saber, el clonazepam. Este medicamento funciona por el mecanismo GABA.

5 En los últimos cuarenta años se ha realizado un número de estudios en animales y humanos sobre el uso del cannabinoide cannabidiol (CBD) para tratar las convulsiones.

Un estudio realizado en 1978 proporcionó 200 mg/día de CBD puro a cuatro pacientes adultos, dos de los cuatro pacientes quedaron libres de convulsión, mientras que en el resto, la frecuencia de las convulsiones no cambió (Mechoulam and Carlini, 1978).

10 Cunha *et al.* informó que la administración de CBD a ocho pacientes adultos con epilepsia generalizada resultó en una reducción marcada de las convulsiones en 4 de los pacientes (Cunha *et al.*, 1980) y Consroe *et al.*, (1982) determinaron que CBD pudo prevenir las convulsiones en ratones después de la administración de fármacos proconvulsivos o una corriente eléctrica.

15 En contraste con los estudios descritos anteriormente, un estudio abierto informó que 200 mg/día de CBD puro no fue eficaz para controlar las convulsiones en doce pacientes adultos institucionalizados (Ames and Cridland, 1986).

Todos los estudios descritos anteriormente se centraron en el tratamiento de sujetos que sufren de epilepsia generalizada y no analizaron el tratamiento de subtipos de convulsiones específicas.

20 Más recientemente, el documento WO 2011/001169 describe el uso de CBD en el tratamiento de las convulsiones focales, el documento WO 2012/093255 describe el uso de CBD en combinación con fármacos antiepilépticos estándar en el tratamiento de la epilepsia y el documento WO 2013/045891 describe una composición que comprende CBD y CBDV para su uso en el tratamiento de la epilepsia.

25 En noviembre de 2013, la compañía GW Pharmaceuticals hizo un comunicado de prensa para afirmar que tenían la intención de tratar el síndrome de Dravet con CBD ya que había recibido la designación de fármaco huérfano. La compañía emitió un comunicado de prensa adicional en febrero de 2014 que decía que tenían la intención de tratar el síndrome de Lennox-Gastaut con CBD, ya que también había recibido la designación de fármaco huérfano.

Una vez más, la justificación era tratar una enfermedad en lugar del tipo de convulsión que experimentó el sujeto.

Se ha sugerido adicionalmente que el cannabis enriquecido en CBD puede ser eficaz en el tratamiento de la epilepsia. Un estudio de caso de un niño con síndrome de Lennox-Gastaut mostró una mejoría en la frecuencia de las convulsiones después del tratamiento con CBD en una solución aceitosa en 2005 (Pelliccia *et al.* 2005).

30 Porter and Jacobson (2013) y Jacobson *et al.* (2013) informan sobre una encuesta a padres realizada a través de un grupo de Facebook que exploró el uso de cannabis enriquecido con CBD en niños con epilepsia resistente al tratamiento. Se descubrió que dieciséis de los 19 padres encuestados informaron una mejora en la epilepsia de sus hijos. Los niños encuestados para este artículo estaban tomando cannabis que supuestamente contenía CBD en una alta concentración, aunque la cantidad de CBD presente y los otros componentes, incluido el THC, no se conocían en muchos de los casos.
35 De hecho, aunque los niveles de CBD oscilaron entre 0.5 y 28.6 mg/kg/día (en los extractos probados), se informaron

niveles de THC de hasta 0.8 mg/kg/día. Proporcionar a los niños con TRE un extracto de cannabis que contenga THC, que se ha descrito como un proconvulsivo (Consroe *et al.*, 1977), a una dosis potencialmente psicoactiva de 0.8 mg/kg/día, es una preocupación.

5 Además, un artículo publicado en junio de 2014 describe el uso de una cepa con alto contenido de CBD para tratar a un paciente con síndrome de Dravet; el tratamiento redujo la frecuencia de las convulsiones del paciente (Maa *et al.* 2014).

Un documento publicado después de que se presentó la solicitud de prioridad revela el uso de CBD en el tratamiento de la epilepsia refractaria en el tratamiento del complejo de esclerosis tuberosa en pacientes con convulsiones de inicio focal (Geffrey *et al.*, 2014). Una solicitud de patente anterior WO 2008/094181 describe el uso de inhibidores de mTOR tal como la rapamicina en el tratamiento de sujetos que padecen un trastorno relacionado con una convulsión.

10 Ha habido un aumento en el interés con respecto al uso de CBD para tratar la epilepsia en los últimos años, dando como resultado la publicación de varios artículos sobre el tema. Por ejemplo; Gardener (2013) describe la aprobación de la FDA de un IND para Epidiolex (CBD purificado derivado botánicamente); el Denver Post publicó un artículo en 2013 sobre la legalización del cannabis medicinal; y en 2014, una compañía de Salutaris Drops describe cómo su producto derivado de cannabis medicinal puede ser útil en el tratamiento del síndrome de Aicardi.

15 Aunque se ha reavivado el potencial del cannabis y los cannabinoides, incluido el CBD, para tratar la epilepsia, hasta la fecha ha habido pocos datos reales que respalden su eficacia en los pacientes.

20 El solicitante ha encontrado que el CBD muestra una eficacia significativa en la reducción de las convulsiones atónicas, en más del 50 % en una gran proporción, a saber, el 63 % de los pacientes. A modo de comparación, la proporción de pacientes que se beneficiaron de una reducción de más del 50 % en las convulsiones totales fue significativamente menor (46 %) en todos los sujetos tratados.

También vale la pena señalar que los pacientes que fueron tratados eran resistentes al tratamiento para los AED existentes y, por lo tanto, estas cifras son aún más notables.

Breve resumen de la divulgación

25 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona cannabidiol (CBD) para su uso en el tratamiento de convulsiones en el síndrome de Lennox-Gastaut en el que el CBD está en forma de un extracto de cannabis altamente purificado que comprende al menos 98 % (p/p) de CBD o está presente como un compuesto sintético y las convulsiones son convulsiones atónicas.

Preferiblemente, las convulsiones atónicas son resistentes al tratamiento.

En una realización, el CBD se usa en combinación con uno o más fármacos antiepilépticos (AED) concomitantes.

30 Cuando el CBD está presente como un extracto de cannabis altamente purificado que comprende al menos 98 % (p/p) de CBD, el extracto preferiblemente comprende menos de 0.15 % de THC. Más preferiblemente, el extracto comprende además hasta 1 % de CBDV.

35 En una realización adicional de la invención, el uno o más AED se seleccionan del grupo que consiste en: clobazam; clonazepam, levetiracetam; topiramato; estiripentol; fenobarbital; lacosamida; ácido valproico; zonisamida; perampampanel; y fosfenitoína.

Preferiblemente, la dosis de CBD es de 5 a 25 mg/kg/día.

En una realización adicional, el CBD se proporciona en una composición que comprende además un disolvente, un codisolvente, un edulcorante y un saborizante.

40 Preferiblemente, el disolvente es aceite de sésamo, el codisolvente es etanol, el edulcorante es sucralosa, el saborizante es sabor de fresa y el CBD está presente en una concentración de entre 25/mg/ml y 100 mg/ml.

Más preferiblemente, la composición comprende cannabidiol (CBD) a una concentración de entre 25 y 100 mg/ml, etanol a una concentración de 79 mg/ml, sucralosa a una concentración de 0,5 mg/ml, saborizante de fresa a una concentración de 0.2 mg/ml y sésamo c.s. a 1.0ml.

Definiciones

45 Las definiciones de algunos de los términos usados para describir la invención se detallan a continuación:

Los cannabinoides descritos en la presente solicitud se enumeran a continuación junto con sus abreviaturas estándar

Tabla 4. Cannabinoides y sus abreviaturas

CBD	Cannabidiol	
CBDA	Ácido cannabidiólico	
CBDV	Cannabidivarina	
CBDVA	Ácido cannabidivarínico	
THC	Tetrahidrocannabinol	

5

La tabla anterior no es exhaustiva y simplemente detalla los cannabinoides que se identifican en la presente solicitud de referencia. Hasta el momento se han identificado más de 60 cannabinoides diferentes y estos cannabinoides se pueden dividir en diferentes grupos de la siguiente manera: fitocannabinoides; Endocannabinoides y cannabinoides sintéticos (que pueden ser nuevos cannabinoides o fitocannabinoides o endocannabinoides producidos sintéticamente).

Los "fitocannabinoides" son cannabinoides que se originan en la naturaleza y se pueden encontrar en la planta de cannabis. Los fitocannabinoides se pueden aislar de las plantas para producir un extracto altamente purificado o se pueden reproducir sintéticamente.

Los "cannabinoides altamente purificados" se definen como los cannabinoides que se han extraído de la planta de cannabis y se han purificado en la medida en que se han eliminado otros cannabinoides y componentes no cannabinoides que se extraen conjuntamente con los cannabinoides, de modo que el cannabinoide altamente purificados es mayor o igual al 95 % (p/p) puro.

- 5 Los "cannabinoides sintéticos" son compuestos que tienen una estructura de tipo cannabinoide o cannabinoide y se fabrican usando medios químicos en lugar de por la planta.

Los fitocannabinoides se pueden obtener ya sea como la forma neutra (forma descarboxilada) o la forma de ácido carboxílico dependiendo del método usado para extraer los cannabinoides. Por ejemplo, se sabe que calentar la forma de ácido carboxílico hará que la mayor parte de la forma de ácido carboxílico se descarboxile en la forma neutra.

- 10 La "epilepsia resistente al tratamiento" (TRE) o "epilepsia intratable" se define según la guía de ILAE de 2009 como epilepsia que no está adecuadamente controlada por los ensayos de uno o más AED.

- 15 La "epilepsia infantil" se refiere a los muchos síndromes y mutaciones genéticas diferentes que pueden producir epilepsia en la infancia. Ejemplos de algunos de estos son los siguientes: síndrome de Dravet; epilepsia por ausencia mioclónica; síndrome de Lennox-Gastaut; epilepsia generalizada de origen desconocido; mutación CDKL5; síndrome de Aicardi; polimicrogiria bilateral; Dup15q; SNAP25; y síndrome de epilepsia relacionada con infección febril (FIRES); epilepsia rolándica benigna; epilepsia mioclónica juvenil; espasmo infantil (síndrome de West); y síndrome de Landau-Kleffner. La lista anterior no es exhaustiva ya que existen muchas epilepsias infantiles diferentes.

Las "convulsiones atónicas" se definen como un tipo de convulsión epiléptica convulsiva que hace que los músculos se relajen y que el paciente se desplome o caiga.

- 20 Las "convulsiones mixtas" se definen como la existencia de convulsiones tanto generalizadas como focales en el mismo paciente.

- 25 Los términos "50 % de respuesta" y "50 % de reducción en las convulsiones" son términos usados en estudios clínicos. En la presente solicitud, los términos definen el porcentaje de sujetos que experimentaron una reducción mayor o igual al 50 % en el número de convulsiones durante el tratamiento con CBD en comparación con el número experimentado durante el período de referencia antes de que se administrara el CBD.

Descripción detallada

Preparación de extracto de CBD altamente purificado

- 30 A continuación se describe la producción del extracto de cannabidiol altamente purificado (> 98 % p/p) que tiene una composición conocida y constante que se usó para los ensayos de acceso expandido descritos en los ejemplos a continuación.

En resumen, la sustancia farmacológica usada en los ensayos es un extracto de dióxido de carbono líquido de quimiotipos de *Cannabis sativa* L. con alto contenido de CBD que se había purificado adicionalmente mediante un método de cristalización con disolvente para producir CBD. El procedimiento de cristalización elimina específicamente otros cannabinoides y componentes de la planta para producir más del 95 % de CBD p/p, por lo general más del 98 % p/p.

- 35 Las plantas de *Cannabis sativa* L. se cultivan, cosechan y procesan para producir un extracto botánico (intermedio) y luego se purifican por cristalización para producir el CBD (sustancia farmacológica).

El material de partida de la planta se denomina materia prima botánica (BRM); el extracto botánico es el intermedio; y el ingrediente farmacéutico activo (API) es CBD, la sustancia farmacológica.

- 40 Tanto el material de partida botánico como el extracto botánico están controlados por especificaciones. La especificación de la sustancia farmacológica se describe en la tabla 5 a continuación.

Tabla 5. Especificación de CBD

Prueba	Método de prueba	Límites
Apariencia	Visual	Cristales de color blanco crema/amarillo pálido
Identificación A	HPLC-UV	El tiempo de retención del pico principal corresponde al estándar de referencia de CBD certificado

ES 2 811 327 T3

Identificación B	GC-FID/MS	El tiempo de retención y el espectro de masas del pico principal corresponden al estándar de referencia de CBD certificado
Identificación C	FT-IR	Cumple con el espectro de referencia para el estándar de referencia de CBD certificado
Identificación D	Punto de fusión	65 - 67°C
Identificación E	Rotación óptica específica	Cumple con el estándar de referencia CBD certificado; -110 ° a -140 ° (en etanol al 95 %)
Pureza total	Cálculo	≥ 98.0 %
Pureza cromatográfica 1	HPLC-UV	≥ 98.0 %
Pureza cromatográfica 2	GC-FID/MS	≥ 98.0 %
Otros cannabinoides: - CBDA	HPLC-UV	
CBDV		NMT 0.15 % p/p
Δ ⁹ THC		NMT 1.0 % p/p
CBD-C4		NMT 0.15 % p/p NMT 0.5 % p/p
Solventes residuales: - alcano - Etanol GC	GC	NMT 0.5 % p/p NMT 0.5 % p/p
Agua residual	Karl Fischer	NMT 1.0 % p/p
NMT- No más de		

La pureza de la sustancia farmacológica de CBD conseguida es superior al 98 %. Los otros cannabinoides que pueden aparecer en el extracto son: CBDA, CBDV, CBD-C4 y THC.

- 5 Se han producido quimiotipos distintos de la planta de *Cannabis sativa* L. para maximizar la producción de los componentes químicos específicos, los cannabinoides. Un tipo de planta produce predominantemente CBD. Solo el isómero (-) - trans ocurre naturalmente, además durante la purificación, la estereoquímica del CBD no se ve afectada.

Producción del intermedio

Una descripción general de las etapas de producción de un extracto botánico, el intermedio, son los siguientes:

1. Cultivo
- 10 2. Descarboxilación
3. Extracción No.1 - usando CO₂ líquido
4. Extracción No. 2: "preparación para el invierno" con etanol
5. Filtración
6. Evaporación

Se cultivaron, cosecharon y secaron quimiovares con alto contenido de CBD y se almacenaron en una habitación seca hasta que se requirieron. La materia prima botánica (BRM) se cortó finamente usando un molino Apex equipado con una criba de 1 mm. La BRM molida se almacenó en un congelador hasta 3 meses antes de la extracción.

5 La descarboxilación de CBDA a CBD se llevó a cabo usando un horno de bandeja grande Heraeus. El tamaño del lote de descarboxilación en el Heraeus es de aproximadamente 15 Kg. Las bandejas se colocaron en el horno y se calentaron a 105 °C; la BRM tardó 96.25 minutos en alcanzar 105 °C. Se mantiene a 105 °C, durante 15 minutos. El horno luego se ajustó a 150 °C; la BRM tardó 75.7 minutos en alcanzar 150 °C; BRM mantenido a 150 °C, durante 130 minutos. El tiempo total en el horno fue de 380 minutos, incluidos 45 minutos de enfriamiento y 15 minutos de ventilación.

10 La extracción No. 1 se realizó usando CO₂ líquido a 60 bar/10 °C para producir una sustancia farmacológica botánica (BDS) que se usó para la cristalización para producir el material de prueba.

El CBD BDS crudo se preparó para el invierno en la extracción No 2 en condiciones estándar (2 volúmenes de etanol a menos de 20 °C, durante aproximadamente 50 horas). Las ceras precipitadas se eliminaron por filtración y el disolvente se evaporó usando el evaporador rotativo (baño de agua hasta 60 °C) para producir el BDS.

Producción de la sustancia farmacológica

15 Las etapas de fabricación para producir la sustancia farmacológica a partir del extracto botánico intermedio son las siguientes:

1. Cristalización con alcano ramificado o de cadena lineal C5-C12
2. Filtración
3. Recristalización opcional de alcano ramificado o de cadena lineal C5-C12
- 20 4. Secado al vacío

El extracto botánico intermedio (12 kg) producido usando la metodología anterior se dispersó en alcano ramificado o de cadena lineal C5-C12 (9000 ml, 0.75 vol) en un recipiente de acero inoxidable de 30 litros.

La mezcla se agitó manualmente para romper cualquier grumo y el recipiente sellado luego se colocó en un congelador durante aproximadamente 48 horas.

25 Los cristales se aislaron por filtración al vacío, se lavaron con alícuotas de alcano ramificado o de cadena lineal C5-C12 frío (total 12000 ml), y se secaron al vacío de <10mb a una temperatura de 60 °C hasta que se sequen antes de enviar la sustancia farmacológica para análisis.

El producto seco se almacenó en un congelador a menos 20 °C en un recipiente de acero inoxidable de grado farmacéutico, con un sello y abrazaderas de silicona aprobados por la FDA.

30 Producción del medicamento

El medicamento se presenta como una solución oral. La presentación de la solución oral contiene 25 mg/ml o 100 mg/ml de CBD, con los excipientes aceite de sésamo, etanol, sucralosa y saborizante. Hay dos concentraciones de producto disponibles para permitir la titulación de dosis en un amplio intervalo de dosis.

La solución de 25 mg/ml es apropiada a dosis más bajas y la solución de 100 mg/ml a dosis más altas.

35 La formulación del medicamento es como se describe en la tabla 6 a continuación:

Tabla 6: Especificación del medicamento

Componente	Composición cualitativa	Función	Referencia al estándar de calidad
Cannabidiol (CBD)	25 mg/ml o 100 mg/ml	Activo	Interno
Etanol anhidro	79.0 mg/ml*	Excipiente	Ph.Eur.
Sucralosa	0.5 mg/ml	Edulcorante	Interno
Saborizante de fresa	0.2 mg/ml	Saborizante	Interno
Aceite de sésamo	c.s. a 1.0 ml	Excipiente	Ph.Eur.

La sustancia farmacéutica, CBD, es insoluble en agua. El aceite de sésamo se seleccionó como excipiente para solubilizar la sustancia farmacológica.

Se requieren un edulcorante y saborizante de frutas para mejorar la palatabilidad de la solución de aceite de sésamo.

5 Se requirió etanol para solubilizar el edulcorante y el saborizante.

La composición puede ser sustancialmente equivalente, lo que significa que los ingredientes funcionales pueden variar de la composición cualitativa especificada en la tabla 6 en una cantidad de hasta 10 %.

El ejemplo 1 a continuación describe el uso de un extracto de cannabis altamente purificado que comprende cannabidiol (CBD) en un programa de tratamiento de acceso expandido en niños con TRE.

10 Ejemplo 1: eficacia del cannabidiol que reduce las convulsiones atónicas en niños y adultos jóvenes con epilepsia intratable

Materiales y métodos

15 De 137 niños y adultos jóvenes con epilepsia severa, resistente al tratamiento (TRE) de inicio en la infancia, veintisiete sufrieron epilepsia que se caracterizó por convulsiones atónicas. Estos sujetos fueron probados con un extracto altamente purificado de cannabidiol (CBD) obtenido de una planta de cannabis. Todos los sujetos presentaron convulsiones de tipo atónico, a menudo además de otras convulsiones. Los participantes en el estudio formaron parte de un programa de uso compasivo de acceso ampliado para el CBD.

Los síndromes epilépticos que padecían estos pacientes fueron los siguientes: síndrome de Lennox-Gastaut; complejo de esclerosis tuberosa; síndrome de Dravet; síndrome de Doose; síndrome de Aicardi, CDKL5 y Dup15q.

20 Todos los pacientes entraron en un período de referencia de 4 semanas cuando los padres/cuidadores mantuvieron diarios de convulsiones prospectivos, observando todos los tipos de convulsiones contables.

Luego, los pacientes recibieron un extracto de CBD altamente purificado (más del 98 % de CBD p/p) en aceite de sésamo, de composición conocida y constante, a una dosis de 5 mg/kg/día además de su régimen de fármaco antiepiléptico (AED) de referencia.

25 La dosis diaria se incrementó gradualmente en incrementos de 2 a 5 mg/kg hasta que se produjo intolerancia o se alcanzó una dosis máxima de 25 mg/kg/día.

Los pacientes se observaron a intervalos regulares de 2 a 4 semanas. Las pruebas de laboratorio para los niveles de AED hematológicos, hepáticos, renales y concomitantes se realizaron al inicio del estudio y después de 4 semanas de tratamiento con CBD.

30 Todos los pacientes estaban tomando al menos dos fármacos antiepilépticos concomitantes. Estos incluían clobazam; levetiracetam; topiramato; estiripentol; fenobarbital; lacosamida; ácido valproico; zonisamida. El número promedio de fármacos antiepilépticos concomitantes que se tomaron fue de 2.7. La mayoría tomó clobazam y/o ácido valproico.

Resultados

35 Hubo 27 niños y pacientes adultos jóvenes, todos los cuales sufrieron convulsiones atónicas recibieron tratamiento con CBD durante al menos 12 semanas.

Un resumen del 50 % de respondedores, basado en 12 semanas de tratamiento, se resume en la tabla 7 a continuación.

Tabla 7. Resumen del 50 % de respondedores después de 12 semanas de tratamiento para convulsiones atónicas

	Convulsiones atónicas (n=27)	Convulsiones totales (n=137)
> 50 % de reducción en las convulsiones	63 % (n=17)	46 % (n=63)
< 50 % de reducción en las convulsiones	37 % (n=10)	54 % (n=74)

40 La tabla 7 muestra que después de 3 meses de terapia, un notable 63 % de los pacientes tuvo una reducción igual o más del > 50 % en las convulsiones atónicas, estos datos infieren que el CBD es muy eficaz para reducir este tipo de convulsiones.

Conclusiones

Estos datos indican que el CBD reduce significativamente el número de convulsiones atónicas en una alta proporción de pacientes que no responden bien a los AED existentes.

5 Fue sorprendente que en este grupo de pacientes que son resistentes al tratamiento dicho número tan elevado pudiera obtener un efecto. El hecho de que casi dos tercios de los pacientes (63 %) se beneficiaron de al menos una reducción del cincuenta por ciento en el número de convulsiones atónicas que sufrieron, fue notable. Adicionalmente, cuando estos datos se comparan con los otros subtipos de convulsiones generalizadas, se puede ver claramente que el CBD fue capaz de reducir selectivamente la aparición de convulsiones atónicas. La tabla 8 a continuación detalla estos hallazgos.

10 Tabla 8. Resumen del 50 % de respondedores después de 12 semanas de tratamiento para todos los subtipos de convulsiones

	Convulsiones atónicas (n=27)	Convulsiones tónicas (n=45)	Convulsiones tónica-clónica (n=65)	Convulsiones clónicas (n=8)	Convulsiones mioclónicas (n=30)	Convulsiones por ausencia (n=28)
> 50 % de reducción de las convulsiones	63 % (n=17)	49 % (n=22)	43 % (n=28)	50 % (n=4)	43 % (n=13)	64 % (n=18)
< 50 % de reducción de las convulsiones	37 % (n=10)	51 % (n=23)	37 % (n=37)	50 % (n=4)	57 % (n=17)	36 % (n=10)

15 En la tabla 8 se puede ver que cuando se compara el número de convulsiones atónicas registradas con otros tipos de convulsiones generalizadas tales como las convulsiones tónicas (el 49 % de los pacientes experimentaron una reducción mayor de 50 % en las convulsiones), las convulsiones tónica-clónica (el 43 % de los pacientes experimentaron una reducción mayor de 50 % en las convulsiones), y las convulsiones mioclónicas (el 43 % de los pacientes experimentaron una reducción mayor de 50 % en las convulsiones), es muy sorprendente el hecho de que casi dos tercios (63 %) de los pacientes que experimentaron convulsiones atónicas tuvieron una reducción mayor del 50 % en el número de convulsiones que ocurrieron.

Referencias:

20 Ames FR and Cridland S (1986). "Anticonvulsant effects of cannabidiol." S Afr Med J 69:14.

Consroe P, Martin P, Eisenstein D. (1977). "Anticonvulsant drug antagonism of delta-9-tetrahydrocannabinol induced seizures in rabbits." Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 16:1-13

Consroe P, Benedicto MA, Leite JR, Carlini EA, Mechoulam R. (1982). "Effects of cannabidiol on behavioural seizures caused by convulsant drugs or current in mice." Eur J Pharmacol. 83: 293-8

25 Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimental C, Gagliardi R et al. (1980). "Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patient." Pharmacology. 21:175-85

Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. Epilepsia. 2011 Apr;52 Suppl 2:3-9.

Eadie, MJ (December 2012). "Shortcomings in the current treatment of epilepsy." Expert Review of Neurotherapeutics 12 (12): 1419-27.

30 Geoffrey A, Pollack S, Paolini J, Bruno P, Thiele E (2014) "Cannabidiol (CBD) treatment for refractory epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex (TSC)." American Epilepsy Society Annual Meeting. 5-9 December 2014.

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. (2009) "Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies." Epilepsia.

35 Maa E and Figi P (2014). "The case for medical marijuana in epilepsy", Epilepsia 55(6):783-786

Mechoulam R and Carlini EA (1978). "Toward drugs derived from cannabis." *Die naturwissenschaften* 65:174-9.

Pelliccia A, Grassi G, Romano A, Crocchialo P (2005). "Treatment with CBD in oily solution of drug resistant paediatric epilepsies". Congress of Cannabis and the Cannabinoids, Leiden, The Netherlands. International Association for Cannabis as a Medicine. p14.

5 Porter BE, Jacobson C (December 2013). "Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in paediatric treatment resistant epilepsy" *Epilepsy Behaviour*. 29(3) 574-7

10 Thurman, DJ; Beghi, E; Begley, CE; Berg, AT; Buchhalter, JR; Ding, D; Hesdorffer, DC; Hauser, WA; Kazis, L; Kobau, R; Kroner, B; Labiner, D; Liow, K; Logroscino, G; Medina, MT; Newton, CR; Parko, K; Paschal, A; Preux, PM; Sander, JW; Selassie, A; Theodore, W; Tomson, T; Wiebe, S; ILAE Commission on, Epidemiology (September 2011). "Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy." *Epilepsia*. 52 Suppl 7: 2-26.

REIVINDICACIONES

1. Cannabidiol (CBD) para su uso en el tratamiento de las convulsiones en el síndrome de Lennox-Gastaut en el que el CBD está en forma de un extracto de cannabis altamente purificado que comprende al menos 98 % (p/p) de CBD o está presente como un compuesto sintético y las convulsiones son convulsiones atónicas.
- 5 2. CBD para su uso según la reivindicación 1, en el que las convulsiones atónicas son resistentes al tratamiento.
3. CBD para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el CBD se usa en combinación con uno o más fármacos antiepilépticos (AED) concomitantes.
4. CBD para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el extracto comprende menos de 0.15 % de THC.
- 10 5. CBD para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el extracto comprende además hasta 1 % de CBDV.
6. CBD para su uso según la reivindicación 3, en el que el uno o más de AED se selecciona del grupo que consiste en: clobazam; clonazepam, levetiracetam; topiramato; estiripentol; fenobarbital; lacsamida; ácido valproico; zonisamida; perampanel; y fosfenitoína.
- 15 7. CBD para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la dosis de CBD es de 5 a 25 mg/kg/día.
8. CBD para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el CBD se proporciona en una composición que comprende además un disolvente, un codisolvente, un edulcorante y un saborizante.
9. CBD para su uso según la reivindicación 8, en el que el disolvente es aceite de sésamo.
10. CBD para su uso según la reivindicación 8, en el que el codisolvente es etanol.
- 20 11. CBD para su uso según la reivindicación 8, en el que el edulcorante es sucralosa.
12. CBD para su uso según la reivindicación 8, en el que el saborizante es sabor a fresa.
13. CBD para su uso según la reivindicación 8, en el que el CBD está presente en una concentración de entre 25/mg/ml y 100 mg/ml.
- 25 14. CBD para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, que comprende cannabidiol (CBD) a una concentración de entre 25 a 100 mg/ml, etanol a una concentración de 79 mg/ml, sucralosa a una concentración de 0.5 mg/ml, saborizante de fresa a una concentración de 0.2 mg/ml y sésamo c.s. a 1.0 ml.

Figura 1. Propuesta de ILAE para la terminología revisada para la organización de las convulsiones y las epilepsias 2010

