

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 431**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2015 PCT/GB2015/053024**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16059399**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2015 E 15784107 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3206715**

54 Título: **Uso de cannabidiol en el tratamiento del complejo de esclerosis tuberosa**

30 Prioridad:

14.10.2014 GB 201418170

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

23.03.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GUY, GEOFFREY;
WRIGHT, STEPHEN;
MEAD, ALICE y
THIELE, ELIZABETH**

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 2 813 431 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 cannabidiol en el tratamiento del complejo de esclerosis tuberosa

- 5 La presente invención se refiere al uso de cannabidiol (CBD) para su uso en el tratamiento de convulsiones generalizadas o focales con deterioro en un paciente con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) en el que las convulsiones generalizadas incluyen uno o más subtipos de convulsiones: tónica; atónica; convulsiones tónica-clónicas y de ausencia; en el que el CBD está en forma de un extracto de cannabis altamente purificado que comprende al menos un 98 % (p/p) de CBD o está presente como un compuesto sintético y el tratamiento es de convulsiones generalizadas que incluyen uno o más de los subtipos de convulsiones: tónica; atónica; convulsiones tónica-clónicas y de ausencia.
- 10 Cuando el CBD usado está en forma de un extracto de cannabis altamente purificado de manera que el CBD está presente en más del 98 % del extracto total (p/p), el cannabinoide tetrahidrocannabinol (THC) se ha eliminado sustancialmente, para un nivel de no más del 0.15 % (p/p) y el análogo propilo del CBD, cannabidivarina, (CBDV) está presente en cantidades de hasta el 1 %.
- 15 En uso, el CBD se administra de forma concomitante con uno o más de otros fármacos antiepilépticos (AED). Alternativamente, el CBD se puede formular para su administración por separado, secuencial o simultáneamente con uno o más AED o la combinación se puede proporcionar en una única forma de dosificación. Cuando el CBD se formula para su administración por separado, secuencial o simultáneamente, 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 único medicamento, esto es, como monoterapia.
- 20 Antecedentes de la invención
- 25 La epilepsia ocurre en aproximadamente el 1 % de la población mundial, (Thurman *et al.*, 2011) de la cual el 70 % es capaz de controlar adecuadamente sus síntomas con los fármacos antiepilépticos (AED) existentes disponibles. Sin embargo, el 30 % de este grupo de pacientes, (Eadie *et al.*, 2012), no pueden obtener la ausencia de convulsiones con los AED disponibles y, como tales, se les denomina que padecen epilepsia intratable o "epilepsia resistente al tratamiento" (TRE).
- La epilepsia intratable o resistente al tratamiento fue definida en 2009 por the International League Against Epilepsy (ILAE) como "*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).
- 30 Los individuos que desarrollan epilepsia durante los primeros años de vida son a menudo difíciles de tratar y, como tales, a menudo se le denomina resistentes al tratamiento. Los niños que sufren convulsiones frecuentes en la infancia a menudo quedan con 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.
- 35 Cuando un niño o un adulto joven presenta una convulsión, normalmente se realizan investigaciones para investigar la causa. La epilepsia infantil puede ser causada por muchos síndromes diferentes y mutaciones genéticas 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 síndrome epiléptico que está sufriendo un paciente se realiza una investigación sobre el tipo de convulsiones que está experimentando el paciente. 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.
- 40 La clasificación internacional de tipos de convulsiones propuesta por la ILAE se adoptó en 1981 y una ILAE publicó una propuesta revisada en 2010 que aún no ha reemplazado la clasificación de 1981. La figura 1 está adaptada de la propuesta de 2010 de terminología revisada e incluye los cambios propuestos para reemplazar la terminología de parcial por focal. Además, el término "convulsión parcial simple" ha sido reemplazado por el término "convulsión focal en la que el conocimiento/capacidad de respuesta no se ven deteriorados" y el término "convulsión parcial compleja" ha sido reemplazado por el término "convulsión focal en la que el conocimiento/conciencia están deteriorados".
- 45 En la figura 1 se puede ver que las convulsiones generalizadas, en las que la convulsión surge dentro de redes distribuidas bilateralmente y las activa rápidamente, se pueden dividir en seis subtipos: convulsiones tónica-clónicas (gran mal); convulsiones de ausencia (pequeño mal); convulsiones clónicas; convulsiones tónicas; convulsiones atónicas y convulsiones mioclónicas.
- 50 Las convulsiones focales (parciales) en las que las convulsiones se originan 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, que incluyen aura, motor, autonómico y conocimiento/capacidad de respuesta. Cuando una convulsión comienza como una convulsión localizada y evoluciona rápidamente para distribirse 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 el conocimiento/capacidad de respuesta del sujeto se denominan convulsiones focales con deterioro y las convulsiones focales en el que la conciencia o la capacidad de respuesta del sujeto no están afectadas se denominan convulsiones focales sin deterioro.

10 Mientras que las convulsiones focales con deterioro son un tipo de convulsión que se encuentra comúnmente en el síndrome epiléptico complejo de esclerosis tuberosa (TSC), estos pacientes experimentan una gama de diferentes tipos de convulsiones. El TSC es un trastorno genético que causa principalmente el desarrollo de tumores benignos en ciertas partes del cuerpo. Cuando los tumores se desarrollan en el cerebro, a menudo causan convulsiones, que a menudo se localizan en un área del cerebro en el que está el tumor.

15 La epilepsia es una característica muy común de TSC, sin embargo, muchos pacientes que padecen convulsiones asociadas con TSC no pueden obtener el control de sus convulsiones usando AED existente. Los tratamientos alternativos tales como la cirugía para extirpar los tumores en el cerebro o la estimulación del nervio vago pueden resultar útiles.

Los síndromes epilépticos tales como el TSC a menudo se presentan con muchos tipos diferentes de convulsiones. Es importante identificar los tipos de convulsiones que padece un paciente, ya que muchos de los AED estándar están destinados a tratar un tipo de convulsión determinado, que pueden ser convulsiones tanto de tipo generalizado como parcial.

20 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	Parcial complejo Tónica-clónica
Fenobarbital	GABA/Canal de calcio	Convulsiones parciales Tónica-clónica
Carbamazepina	Canal de sodio	Convulsiones arciales 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 adjunta para convulsiones parciales con o sin generalización secundaria
Lacosamida	Canal de sodio	Terapia adjunta para convulsiones parciales
Vigabatrina	GABA	Convulsiones tónica-clónicas generalizadas secundarias Convulsiones parciales Espasmos infantiles por síndrome de West

Tabla 2: Ejemplos de DEA de amplio espectro

AED de amplio espectro	Mecanismo	Indicación

Ácido valproico	GABA/Canal de sodio	Tratamiento de primera línea para convulsiones tónica-clónicas, convulsiones de ausencia y convulsiones mioclónicas Tratamiento de segunda línea para convulsiones parciales y espasmos infantiles. Uso intravenoso en estado epiléptico
Lamotrigina	Canal de sodio	Convulsiones parciales tónica-clónicas Convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut
Topiramato	GABA/Canal de sodio	Convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut
Zonisamida	GABA/ Canal de sodio/calcio	Terapia complementaria en adultos con convulsiones de inicio parcial de espasmo infantil Síndrome de Lennox-Gastaut convulsivo mixto Mioclónico
		Convulsión tónico-clónica generalizada
Levetiracetam	Canal de calcio	Convulsiones parciales Terapia complementaria para las convulsiones parciales, mioclónicas y tónico-clónicas
Clonazepam	GABA	Ausencias típicas y atípicas Mioclónicas infantiles Convulsiones mioclónicas Convulsiones acinéticas
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 la epilepsia infantil

AED	Mecanismo	Indicación
Clobazam	GABA	Terapia complementaria en convulsiones complejas Estado epiléptico Mioclónico Mioclónico-ausente Parcial simple Complejo parcial Convulsiones de ausencia Síndrome de Lennox-Gastaut
Estiripentol	GABA	Epilepsia mioclónica grave en la infancia (síndrome de Dravet)

5 Durante los últimos cuarenta años se han realizado un número de estudios en animales y seres humanos sobre el uso del cannabinoide cannabidiol no psicoactivo (CBD) para tratar convulsiones.

Un estudio en 1978 proporcionó 200 mg/día de CBD puro a cuatro pacientes adultos, dos de los cuatro pacientes quedaron libres de convulsiones, 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) determinó que el CBD podía 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 de etiqueta abierta informó que 200 mg/día de CBD puro eran ineficaces para controlar las convulsiones en doce pacientes adultos institucionalizados (Ames and Cridland, 1986).

Todos los estudios descritos anteriormente se centraron en los sujetos de tratamiento que padecían epilepsia generalizada y no consideraron el tratamiento de subtipos específicos de convulsiones.

Más recientemente, el documento WO 2011/001169 describe el uso de CBD en el tratamiento de 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.

5 En noviembre de 2013, la empresa GW Pharmaceuticals hizo un comunicado de prensa para indicar 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 indicando que tenían la intención de tratar el síndrome de Lennox-Gastaut con CBD, ya que también había recibido la designación de medicamento huérfano.

De nuevo, la razón fundamental era tratar una enfermedad en contraposición al tipo de convulsión que experimentaba el sujeto.

10 Adicionalmente, se ha sugerido que el cannabis que está 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 mejora en la frecuencia de las convulsiones después de que se informó el tratamiento con CBD en una solución aceitosa en 2005 (Pelliccia *et al.* 2005).

15 Porter and Jacobson (2013) informan sobre una encuesta para 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 encontró que dieciséis de los 19 padres encuestados informaron una mejoría en la epilepsia de su hijo. Los niños encuestados para este artículo estaban tomando cannabis que supuestamente contenía CBD en una concentración alta, aunque la cantidad de CBD presente y los otros componentes, incluido el THC, no se conocían en muchos de los casos. De hecho, mientras que los niveles de CBD oscilaron entre 0.5 y 28.6 mg/kg/día (en los extractos analizados), se informaron niveles de THC tan altos como 0.8 mg/kg/día. Proporcionar a los niños con TRE un extracto de cannabis que comprende THC, que se ha descrito como un proconvulsivo (Consroe *et al.*, 1977), en una dosis potencialmente psicoactiva de 0.8 mg/kg/día, es una preocupación.

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; se indicó que la frecuencia de las convulsiones del paciente se redujo con el tratamiento (Maa *et al.* 2014).

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

30 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 una IND para Epidiolex (CBD purificado derivado de forma botánica).

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 apoyen su eficacia en los pacientes.

35 El solicitante ha descubierto que el CBD muestra una eficacia significativa en la mitad de los pacientes con TSC, ya que estos se beneficiaron de una reducción de al menos un cincuenta por ciento en el número total de convulsiones. Adicionalmente, es muy sorprendente el hecho de que en este grupo de respondedores la reducción promedio del número total de convulsiones fuera tan pronunciada (una reducción del 80 %).

Adicionalmente, cabe señalar que los pacientes tratados eran resistentes al tratamiento a los AED existentes y, por tanto, estas cifras son incluso más notables.

40 Breve resumen de la divulgación

45 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona cannabidiol (CBD) para su uso en el tratamiento de convulsiones generalizadas o focales con deterioro en un paciente con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) en el que las convulsiones generalizadas incluyen uno o más de subtipos de convulsiones: tónica; atónica; convulsiones tónica-clónicas y de ausencia; en el que el CBD está en forma de extracto de cannabis altamente purificado que comprende al menos un 98 % (p/p) de CBD o está presente como un compuesto sintético.

Los pacientes con TSC también pueden encontrar aspectos de deterioro cognitivo de: estado de alerta, comprensión, contacto visual mantenido, compromiso, capacidad de respuesta y problemas de comportamiento.

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

50 En una realización adicional, cuando el CBD está presente como un extracto de cannabis altamente purificado que comprende al menos un 98 % (p/p) de CBD, el extracto comprende menos del 0.15 % de THC. Más preferiblemente, el extracto comprende además hasta 1 % de CBDV.

En una realización adicional de la invención, el uno o más AED se seleccionan del grupo que consiste en: clobazam; diazepam; lacosamida; lamotrigina; levetiracetam; lorazepam; nordiazepam; n-desmetilclobazam; fenitoína; ácido valproico; zonisamida.

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

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

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

- 10 Más preferiblemente, la composición comprende cannabidiol (CBD) en una concentración de entre 25 a 100 mg/ml, etanol en una concentración de 79 mg/ml, sucralosa en una concentración de 0.5 mg/ml, aroma de fresa en una concentración de 0.2 mg/ml y sésamo c.s. a 1.0 ml.

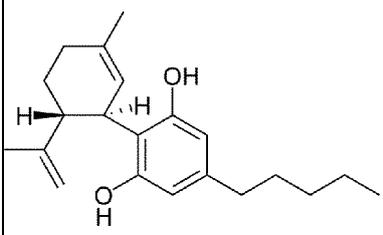
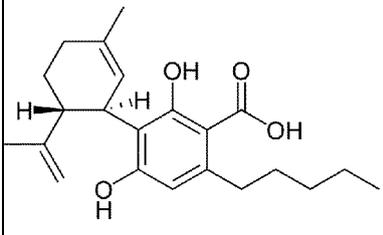
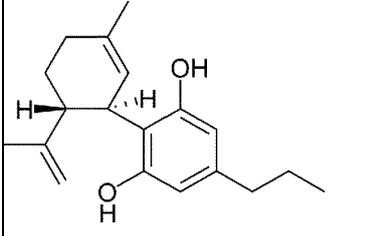
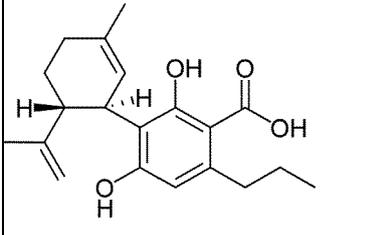
Definiciones

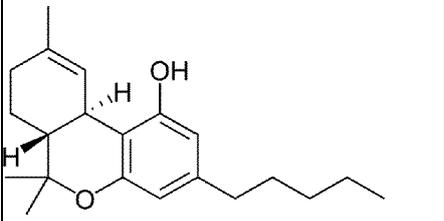
Las definiciones de algunos de los términos usados para describir la invención se detallan a continuación:

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

15

Tabla 4. Cannabinoides y sus abreviaturas

CBD	Cannabidiol	
CBDA	Acido cannabidiólico	
CBDV	Cannabidivarina	
CBDVA	Acido cannabidivarínico	

THC	Tetrahidrocannabinol	
-----	----------------------	--

La tabla anterior no es exhaustiva y simplemente detalla los cannabinoides que se identifican en la presente solicitud como referencia. Hasta ahora 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).

5

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 plantas para producir un extracto altamente purificado o se pueden reproducir sintéticamente.

10 Los "cannabinoides altamente purificados" se definen como 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 coextraen con los cannabinoides, de manera que el cannabinoide altamente purificado es mayor o igual al 95 % (p/p) puro.

15 Los "cannabinoides sintéticos" son compuestos que tienen una estructura cannabinoide o similar a cannabinoide y se fabrican usando medios químicos en lugar de la planta.

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

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

25 La "epilepsia infantil" se refiere a los muchos síndromes diferentes y mutaciones genéticas que se pueden producir para causar epilepsia en la infancia. Algunos ejemplos de estos son los siguientes: complejo de esclerosis tuberosa; 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 relacionado 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.

30 Las "convulsiones focales" se definen como convulsiones que se originan dentro de redes limitadas a un solo hemisferio. Lo que suceda durante la convulsión depende de en qué parte del cerebro ocurra la convulsión y de lo que normalmente hace esa parte del cerebro.

35 La "convulsión focal en la que el conocimiento/conciencia están deteriorados" ha reemplazado el término "convulsión parcial compleja". Estas convulsiones generalmente comienzan en un área pequeña del lóbulo temporal o lóbulo frontal del cerebro e implican otras áreas del cerebro dentro del mismo hemisferio que afectan el estado de alerta y el conocimiento. La mayoría de los sujetos experimentan automatismos durante una convulsión focal con deterioro del conocimiento.

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

40 Los términos "50 % de respuesta" y "50 % de reducción de las convulsiones" son ambos 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 total de convulsiones durante el tratamiento con CBD en comparación con el número experimentado durante el período inicial antes de la administración del CBD.

Descripción detallada

Preparación de extracto de CBD altamente purificado

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 siguientes ejemplos.

5 En resumen, la sustancia farmacológica usada en los ensayos es un extracto líquido de dióxido de carbono 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.

10 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 producto intermedio; y el ingrediente farmacéutico activo (API) es CBD, la sustancia farmacológica.

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.

15 Tabla 5. Especificación de CBD

Prueba	Método de prueba	Límites
Aspecto	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
Identificación B	GC-FID/MS	El tiempo de retención y el espectro de masas del pico principal corresponde 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 de CBD certificado; -110 ° a -140 ° (en etanol al 95 %)
Pureza total	Cálculo	≥ 98.0 %
Pureza cromatográfica 1	HPLC-UV	≥ 98.0 %
Pureza cromatográfica2	GC-FID/MS	≥ 98.0 %
Otros cannabinoides: - CBDA - CBDV - Δ ⁹ THC CBD-C4	HPLC-UV	NMT 0.15 % p/p NMT 1.0 % p/p NMT 0.15 % p/p NMT 0.5 % p/p
Disolventes residuales: - Alcano - Etanol	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 CBD conseguida es superior al 98 %. Los otros cannabinoides que pueden aparecer en el extracto son: CBDA, CBDV, CBD-C4 y THC.

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

Producción del producto intermedio

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

1. Cultivo
2. Descarboxilación
3. Extracción No. 1 - usando CO₂ líquido
4. Extracción No. 2: "invernación" con etanol

- 5 5. Filtración
6. Evaporación

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

- 10 La descarboxilación de CBDA a CBD se llevó a cabo usando un gran horno de bandejas 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. Mantenido a 105 °C, durante 15 minutos. A continuación, se ajusta el horno a 150 °C; la BRM tardó 75.7 minutos en alcanzar los 150 °C; BRM se mantuvo 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.

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.

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

Producción de la sustancia farmacológica

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

1. Cristalización con alcano C5-C12 de cadena lineal o ramificada
- 25 2. Filtración
3. Recristalización opcional a partir de alcanos C5-C12 de cadena lineal o ramificada
4. Secado al vacío

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

- 30 La mezcla se agitó manualmente para romper los grumos y luego el recipiente sellado se colocó en un congelador durante aproximadamente 48 horas.

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

- 35 El producto seco se almacenó en un congelador a menos 20 °C en un recipiente de acero inoxidable de calidad farmacéutica, con cierre y abrazaderas de silicona de calidad alimentaria aprobados por la FDA.

Producción del medicamento

- 40 El medicamento se presenta como una solución oral. La presentación en solución oral contiene 25 mg/ml o 100 mg/ml de CBD, con los excipientes aceite de sésamo, etanol, sucralosa y aromatizante. Hay dos concentraciones de productos disponibles para permitir la titulación de la 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.

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

Tabla 6: Especificaciones 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
Aromatizante de fresa	0.2 mg/ml	Aromatizante	Interno
Aceite de sésamo	c.s a 1.0 ml	Excipiente	Ph.Eur.

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

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

Se requirió etanol para solubilizar el edulcorante y el aromatizante.

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 el 10 %.

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 ampliado en niños con TRE.

Ejemplo 1: eficacia del cannabidiol para reducir las convulsiones en niños y adultos jóvenes con complejo de esclerosis tuberosa

Materiales y métodos

15 De 137 niños y adultos jóvenes con epilepsia severa resistente al tratamiento (TRE) de inicio en la infancia, doce padecían complejo de esclerosis tuberosa (TSC). Estos sujetos fueron probados con un extracto altamente purificado de cannabidiol (CBD) obtenido de una planta de cannabis. Los participantes del estudio formaron parte de un programa de uso compasivo de acceso ampliado para el CBD.

20 Todos estos pacientes diagnosticados con TSC presentaron uno o más tipos de convulsiones que incluyen convulsiones tónicas, tónicas-clónicas, atónicas, de ausencia, convulsiones focales con deterioro y focales que evolucionan a convulsiones generalizadas secundarias.

Todos los pacientes entraron en un período de línea de base de 4 semanas cuando los padres/cuidadores mantuvieron diarios de convulsiones prospectivas, anotando todos los tipos de convulsiones contables.

25 Los pacientes recibieron luego 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 base de fármacos antiepilépticos (AED).

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.

30 Se observó a los pacientes a intervalos regulares de 2-4 semanas. Las pruebas de laboratorio para la función hematológica, hepática, renal y los niveles de AED concomitantes se realizaron al inicio del estudio y después de la terapia con CBD.

Todos los pacientes estaban tomando al menos dos fármacos antiepilépticos concomitantes. Estos incluyeron clobazam; diazepam; lacosamida; lamotrigina; levetiracetam; lorazepam; nordiazepam; n-desmetilclobazam; fenitoína; ácido valproico; zonisamida. El número promedio de fármacos antiepilépticos concomitantes que se tomaron fue de 2.7. La mayoría tomó ya sea clobazam y/o ácido valproico.

35 Resultados

Hubo 12 pacientes niños y adultos jóvenes que recibieron al menos 3 meses de tratamiento, todos los cuales sufrieron epilepsia resistente al tratamiento con un diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa (TSC).

Un resumen del cambio porcentual desde el valor inicial en el número total de convulsiones después de 12 semanas de tratamiento se resume en la tabla 7 a continuación.

40 Tabla 7. Cambios en la línea de base para el número total de convulsiones

Número de sujeto	Cambio en el valor inicial (%)	> 50 % de reducción de las convulsiones
------------------	--------------------------------	---

1	108.0	No
2	- 39.2	No
3	- 63.2	Sí
4	- 93.7	Sí
5	- 15.0	No
6	- 71.0	Sí
7	- 33.5	No
8	- 80.2	Sí
9	0.4	No
10	- 100.0	Sí
11	- 9.8	No
12	- 74.4	Sí

5 La tabla 7 muestra que después de 3 meses de terapia, hubo una disminución en la frecuencia total de convulsiones con diez de los 12 pacientes con TSC. Adicionalmente, seis de los 12 experimentaron una reducción superior al 50 % en las convulsiones totales durante las 12 semanas de tratamiento. La reducción promedio del número total de convulsiones en estos pacientes fue del 80.4 %.

Estos datos infieren que el CBD es eficaz en el tratamiento de este grupo de pacientes intratable y difícil de tratar y fue sorprendentemente capaz de reducir la frecuencia total de convulsiones en más del 80 % de los pacientes tratados.

La tabla 8 resume la reducción en el número de convulsiones focales y subtipos de convulsiones focales, y la tabla 9 resume la reducción en el número de subtipos de convulsiones generalizados.

10 Tabla 8: Resumen del 50 % de respondedores después de 12 semanas de tratamiento para convulsiones focales

	Total de convulsiones focales (n = 14)	Convulsiones focales con deterioro (n = 10)	Convulsiones focales que evolucionan a generalización secundaria (n = 2)
> 50 % de reducción en convulsiones	45 %	55 %	50 %
< 50 % de reducción en convulsiones	55 %	45 %	50 %

Tabla 9: Resumen del 50 % de respondedores después de 12 semanas de tratamiento para las convulsiones generalizadas

	Convulsiones tónicas (n = 5)	Convulsiones atónicas (n = 3)	Convulsiones tónica-clónicas (n = 2)	Convulsiones de ausencia (n = 2)
> 50 % de reducción en convulsiones	75 %	100 %	100 %	100 %
< 50 % de reducción en convulsiones	25 %	0 %	0 %	0 %

15 Como se puede ver en las tablas 8 y 9 anteriores, el tratamiento con CBD fue capaz de reducir drásticamente la incidencia de los tipos de convulsiones generalizadas, convulsiones tónicas, atónicas, tónica-clónicas y de ausencia. Además, el tratamiento con CBD también redujo notablemente el número de convulsiones focales con deterioro.

20 De los 12 pacientes con TSC que fueron tratados con CBD, diez de estos pacientes experimentaron convulsiones que fueron focales con deterioro. Por lo tanto, estos datos sugieren que es probable que el tratamiento con CBD sea una opción de tratamiento importante para los pacientes con TSC.

Conclusiones

Estos datos indican que el CBD reduce significativamente el número de convulsiones 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 alto pudiera obtener un efecto. El hecho de que la mitad de los pacientes se beneficiaran de al menos un cincuenta por ciento de reducción en el número total de convulsiones que sufrieron fue notable. Adicionalmente, es muy sorprendente el hecho de que en este grupo de respondedores la reducción promedio del número de convulsiones fuera del 80 %.

También se demostró que el tratamiento con CBD podía eliminar virtualmente las convulsiones generalizadas que padece un paciente con TSC. Nuevamente, esto es muy sorprendente, particularmente en este grupo de pacientes que eran resistentes a los medicamentos existentes.

10 Referencias:

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

15 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

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.

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

Geffrey 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.

25 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.*

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.

30 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.

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

35 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

- 5 1. Cannabidiol (CBD) para su uso en el tratamiento de convulsiones generalizadas o focales con deterioro en un paciente con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) en el que las convulsiones generalizadas incluyen uno o más de los subtipos de convulsiones: tónica; atónica; convulsiones tónica-clónicas y de ausencia; en el que el CBD está en forma de extracto de cannabis altamente purificado que comprende al menos un 98 % (p/p) de CBD o está presente como un compuesto sintético.
2. CBD para su uso según la reivindicación 1, en el que las convulsiones son resistentes al tratamiento con fármacos antiepilépticos (AED).
- 10 3. CBD para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el CBD se usa en combinación con uno o más AED concomitantes.
4. CBD para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el extracto comprende menos del 0.15 % de THC.
5. CBD para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el extracto comprende además hasta 1 % de CBDV.
- 15 6. CBD para su uso según la reivindicación 3, en el que uno o más AED se seleccionan del grupo que consiste en: clobazam; diazepam; lacosamida; lamotrigina; levetiracetam; lorazepam; nordiazepam; n-desmetilclobazam; fenitoína; ácido valproico; zonisamida.
7. CBD para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la dosis de CBD es desde 5 a 25 mg/kg/día.
- 20 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 aromatizante.
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.
11. CBD para su uso según la reivindicación 8, en el que el edulcorante es sucralosa.
- 25 12. CBD para su uso según la reivindicación 8, en el que el aromatizante es aroma de fresa.
13. Un 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.
- 30 14. CBD para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, que comprende cannabidiol (CBD) en una concentración de entre 25 a 100 mg/ml, etanol en una concentración de 79 mg/ml, sucralosa en una concentración de 0.5 mg/ml, aromatizante de fresa en una concentración de 0.2 mg/ml y sésamo c.s. a 1.0 ml.

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

