

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 406**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/05** (2006.01)

**A61K 31/352** (2006.01)

**A61P 25/02** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2007 E 07733311 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2037902**

54 Título: **Cannabinoides para su uso en el tratamiento del dolor neuropático**

30 Prioridad:

**23.06.2006 GB 0612512**

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

**14.11.2013**

73 Titular/es:

**GW PHARMA LIMITED (100.0%)  
PORTON DOWN SCIENCE PARK  
SALISBURY WILTSHIRE SP4 0JR, GB**

72 Inventor/es:

**GUY, GEOFFREY y  
COSTA, BARBARA**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 429 406 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

Cannabinoides para su uso en el tratamiento del dolor neuropático

5 La presente invención se refiere al uso de cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (THC) en el tratamiento del dolor neuropático. La proporción de CBD con respecto a THC es de entre 18:1 y 30:1. Más preferentemente, el CBD y el THC están en forma de extractos vegetales.

### Antecedentes de la invención

10 El dolor es una de las razones más comunes de que un paciente busque atención médica, y por consiguiente, el dolor genera un enorme número de días laborales perdidos al año.

15 Hay tres clases generales de dolor: dolor nociceptivo, dolor neuropático y dolor psicógeno. La Figura 1 describe los diferentes tipos de dolor y cómo se clasifican ciertos tipos de enfermedades como la alodinia y la esclerosis múltiple.

20 En el dolor nociceptivo, la estimulación de las terminaciones nerviosas sensoriales denominadas nociceptores provoca la sensación de dolor. Dicho dolor a menudo se produce tras una lesión o una cirugía. Las señales del dolor son transmitidas por los nociceptores al cerebro. A menudo, el dolor es localizado, constante y es de carácter pulsátil o molesto. Una vez que se cura el daño del tejido, el dolor suele desaparecer. El tratamiento con opioides puede resolver el dolor nociceptivo.

25 El dolor psicogénico es un trastorno de dolor que está asociado a factores psicológicos. Algunos tipos de problemas mentales o emocionales pueden causar dolor. También pueden aumentar o prolongar el dolor. Los dolores de cabeza, dolores musculares, dolor de espalda y dolores de estómago son algunos de los tipos más comunes de dolor psicógeno. Las personas con este trastorno de dolor sienten un dolor real. El diagnóstico se realiza cuando se descartan todas las causas físicas del dolor.

30 El dolor neuropático es el resultado de una lesión o un mal funcionamiento del sistema nervioso central o periférico. El dolor se puede desencadenar por una lesión, pero no necesariamente por una lesión del propio sistema nervioso. El dolor neuropático es frecuentemente crónico y suele ser menos sensible al tratamiento con opioides, pero puede responder al tratamiento con fármacos anticonvulsivos o antidepresivos.

35 El dolor neuropático está causado por anomalías de los nervios, la médula espinal o el cerebro, y es un tipo crónico de dolor no oncológico, con una prevalencia estimada de más del 1 % de la población. La optimización del alivio del dolor en estos pacientes es crucial para ayudarles a recuperar el control de su vida.

40 La causa más común de dolor neuropático es una lesión o una disfunción de los nervios. La lesión o la disfunción de los nervios periféricos o de los nervios que descienden de la médula espinal producen la desinhibición de los impulsos nerviosos en la médula espinal, produciendo, como consecuencia, dolor. El dolor neuropático también puede estar mediado centralmente, en lugar de periféricamente, en afecciones tales como la lesión de la médula espinal y la esclerosis múltiple.

45 Por lo tanto, el dolor neuropático se puede dividir en dos clases más: el dolor neuropático periférico y el dolor neuropático central en función de si se ve afectado el sistema nervioso periférico o el central.

50 Algunos pacientes con dolor neuropático periférico a menudo experimentan dolor que se siente como un dolor ardiente o eléctrico, mientras que otros describen su dolor como una sensación de frío o de pinchazos de alfileres y agujas.

El dolor puede empeorar por la actividad o el uso de ropa sobre la zona afectada. El dolor también puede seguir un patrón diario, es decir, empeorar en ciertos momentos del día.

55 La alodinia es un tipo de dolor neuropático periférico. Se trata de una respuesta dolorosa a un estímulo normalmente no doloroso, por ejemplo, el rozamiento de la zona afectada con la yema de un dedo. El dolor tiende a aumentar con la estimulación repetida y se puede transmitir desde la zona afectada. El dolor alodínico se puede provocar como respuesta a estímulos químicos, térmicos (frío o calor) o mecánicos de intensidad baja o alta aplicados bien estática o dinámicamente en la piel, las articulaciones, el hueso, el músculo o las vísceras. Se cree que la presencia de dolor alodínico es un medio más adecuado de agrupamiento de los pacientes que sufren dolor neuropático periférico que por la enfermedad específica que condujo al dolor neuropático.

60 Es obvio que la calidad de vida de los pacientes que sufren dolor neuropático puede verse enormemente afectada. El dolor puede interferir en las actividades laborales y sociales, así como en la cantidad y la calidad del sueño que experimenta un paciente. El éxito del tratamiento para el alivio del dolor neuropático debería mejorar tanto la cantidad del dolor que el paciente está experimentando, como la mejora de su calidad de vida.

Los procedimientos no farmacéuticos para tratar el dolor neuropático incluyen la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (ENET) y la acupuntura.

5 El uso de los productos farmacéuticos es el tratamiento más común para el dolor neuropático. Estos incluyen cremas tópicas aplicadas directamente en el sitio del dolor. Los analgésicos, antidepresivos y anticonvulsivos son las otras clases de fármacos generalmente en uso. El fármaco carbamazepina, que es un anticonvulsivo, es actualmente el único fármaco aprobado por la FDA que está indicado para el dolor neuropático. Se ha sugerido, en los estudios posteriores a la comercialización, que hay un aumento de cinco a ocho veces en el riesgo de discrasias sanguíneas en pacientes que toman carbamazepina. En el 7 % de los pacientes, se ha demostrado una disminución del 25 % en su recuento de glóbulos blancos, esto por lo general se invierte en los primeros 4 meses de terapia.

15 Hace mucho tiempo que se conoce el uso del cannabis como medicina y, durante el siglo XIX, se recomendaban preparaciones de cannabis como sedante hipnótico que eran útiles para el tratamiento de la histeria, el delirio, la epilepsia, el insomnio nervioso, la migraña, el dolor y la dismenorrea.

20 Hasta hace poco tiempo, la administración de cannabis a un paciente solo se podía realizar mediante la preparación del cannabis por decocción que luego se podía tragar, o por la inhalación por parte del paciente de vapores de cannabis al fumarse el material vegetal seco. Los procedimientos recientes han tratado de encontrar nuevas maneras de administrar los cannabinoides a los pacientes incluyendo las que evitan el paso por el estómago y el primer efecto del paso asociado por el hígado, que puede eliminar hasta el 90 % de la dosis ingerida activa y evitar que el paciente tenga que inhalar alquitranes no saludables y cancerígenos asociados en sus pulmones.

25 Es posible formular formulaciones que contengan proporciones específicas y definidas de cannabinoides a partir de cannabinoides sintéticos puros o de extractos derivados de la planta de cannabis en combinación con vehículos y excipientes farmacéuticos.

30 Los cannabinoides son un grupo de productos químicos conocidos por activar los receptores de cannabinoides en las células. Estos productos químicos, que se encuentran en las plantas de cannabis, también se producen de forma endógena en los seres humanos y otros animales, denominándose endocannabinoides. Los cannabinoides sintéticos son productos químicos con estructuras similares a los cannabinoides vegetales o endocannabinoides.

35 Algunos cannabinoides vegetales también se pueden purificar hasta el punto de que se elimine el resto de los compuestos de origen natural tales como otros cannabinoides y moléculas secundarias tales como los terpenos. Esta purificación da lugar a una pureza de más del 99 % (p/p) del cannabinoide diana. Hasta cierta medida, estos cannabinoides purificados se pueden considerar similares a los cannabinoides sintéticos, ya que solo consisten en el cannabinoide diana.

40 Ya se ha demostrado con anterioridad que el cannabinoide cannabidiol (CBD) administrado como un compuesto purificado puede mitigar parcialmente el dolor neuropático (Costa *et al.*, 2004). Esto se demostró usando el modelo de dolor neuropático de lesión por constricción crónica del nervio ciático en ratas y probando la eficacia del artículo de ensayo con la hiperalgesia térmica y mecánica, y la alodinia mecánica. Estos modelos animales se usan para predecir la eficacia de un compuesto de ensayo sobre el dolor neuropático.

45 El dolor neuropático a menudo se asocia con un conjunto diverso y complejo de estímulos dolorosos y, como tal, es difícil de tratar eficazmente, pues la respuesta al tratamiento es impredecible.

50 Sorprendentemente, los solicitantes han descubierto que la administración de los cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) es más eficaz en el tratamiento del dolor neuropático que cualquiera de los cannabinoides CDB o THC solos.

En particular, los cannabinoides CBD y THC estaban en una proporción de aproximadamente 24:1 (CDB:THC).

55 Sativex R es un EMBC disponible en el mercado que comprende cannabidiol y THC en una proporción de 1:1 que se conoce para el tratamiento del dolor neuropático; véase, por ejemplo, BARNES MICHAEL PHILIP: "Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain" EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY, Londres, GB, Vol. 7, N° 5, abril de 2006 (04-2006), páginas 607-615, XP009088410 ISSN: 1465-6566 y NURMIKKO TURO J. *et al.*, "A MULTI-CENTRE, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF ORO-MUCOSAL CANNABIS-BASED MEDICINE IN THE TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN CHARACTERIZED BY ALLODYNIA" NEUROLOGY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, FILADELFIA, EE.UU., Vol. 64, N° 6 SUPL. 35 1, 19 de abril de 2005 (19-04-2005), página 60 A374, XP009076274 ISSN: 0028-3878.

### Resumen de la invención

65 De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, se proporciona un extracto medicinal basado en cannabis (EMBC) que comprende CDB o THC para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, donde

la proporción en peso de CBD con respecto a THC es de entre 18:1 y 30:1.

El tipo de dolor neuropático es el dolor neuropático periférico.

- 5 Se conoce la existencia de muchos tipos diferentes de dolor neuropático periférico. Los ejemplos de enfermedades y síndromes que generan dolor neuropático periférico incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

Trastornos hereditarios tales como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y ataxia de Friedreich.

- 10 Trastornos sistémicos o metabólicos tales como alodinia, neuralgia herpética periférica, neuropatía diabética, deficiencias de la dieta (en particular, la deficiencia de vitamina B12), neuropatía alcohólica, uremia, cáncer.

- 15 Afecciones infecciosas o inflamatorias tales como SIDA, hepatitis, fiebre por garrapatas de Colorado, difteria, síndrome de Guillain-Barré, infección por VIH, lepra, enfermedad de Lyme, poliartritis nodosa, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Sjogren, sífilis, lupus sistémico eritematoso y amiloides.

- 20 La exposición a compuestos tóxicos tales como la inhalación de pegamento u otros compuestos tóxicos, óxido nítrico, agentes industriales - en particular, disolventes, metales pesados (plomo, arsénico, mercurio, etc.) y neuropatía secundaria al consumo de drogas.

- 25 Causas diversas tales como la isquemia (disminución del oxígeno/disminución del flujo sanguíneo) y la exposición prolongada a bajas temperaturas.

Preferentemente, el THC y el CBD derivan de extractos vegetales.

- 25 Las composiciones de los extractos vegetales se describen en la Tabla 1. Los extractos vegetales que contienen cannabinoides a menudo comprenden el cannabinoide principal y un cannabinoide secundario, junto con otros diversos cannabinoides. También habrá una fracción no cannabinoide que a menudo contendrá componentes tales como terpenos y otros componentes de origen vegetal secundarios incluyendo: esteroides, triglicéridos, alcanos, escualeno, tocoferol y carotenoides.

- 30 Por ejemplo, un extracto vegetal que contiene THC puede comprender entre el 63 y 78 % (p/p) de THC, además de CBD al 0,1-2,5 % (p/p). Los otros cannabinoides incluyen: cannabigerol (1,0-2,0 % (p/p)), cannabicromeno (0,8-2,2 % (p/p)), tetrahidrocannabidivarina (0,4-1,0 % (p/p)), y ácido tetrahidrocannabinólico (< 2,0 % (p/p)). La fracción no cannabinoide puede comprender monoterpenos (0,7 % (p/p)), di/triterpenos (0,6 % (p/p)), sesquiterpenos (1,7 % (p/p)), otros terpenos (< 3,0 % (p/p)) y otros componentes vegetales secundarios al entre 6,3 y 26,7 % (p/p).

- 35 Además, un extracto vegetal que contiene CBD puede comprender entre el 57 y 72 % (p/p) de CBD, además de THC al 2,0-6,5 % (p/p). Los otros cannabinoides incluyen: cannabigerol (0,8-6,5 % (p/p)), cannabicromeno (3,0-6,5 % (p/p)), cannabidivarina (1,0-2,0 % (p/p)) y ácido cannabidiólico (< 2,0 % (p/p)). La fracción no cannabinoide puede comprender monoterpenos (0,4 % (p/p)), di/triterpenos (0,4 % (p/p)), sesquiterpenos (2,0 % (p/p)), otros terpenos (< 3,0 % (p/p)), y otros componentes vegetales secundarios al entre 1,7 y 28,4 % (p/p).

- 40 Preferentemente, la proporción de CBD con respecto a THC es de entre 20:1 y 28:1 (CBD:THC) en peso. Más preferentemente, es de entre 22:1 y 26:1 (CBD:THC) en peso. Aún más preferentemente, la proporción es de aproximadamente 24:1 (CBD:THC) en peso.

Favorablemente, el CBD y el THC se envasan para su administración en una forma de dosificación valorable.

- 50 El CBD se puede administrar por separado, simultáneamente o secuencialmente al THC.

- 55 Por ejemplo, la administración de CBD y THC a un paciente se podría realizar al mismo tiempo, donde el CBD y el THC estarían contenidos en la misma formulación. Los cannabinoides también se podrían administrar en distintos momentos, por ejemplo, se podría administrar una formulación que contuviera CBD a un paciente en un momento fijo con anterioridad a una formulación que contuviera THC para mejorar algunos de los efectos secundarios del THC que se sepa que el CBD mejora o viceversa. También se podrían administrar los dos cannabinoides consecutivamente a un paciente, si fuera necesario.

- 60 El término "valorar" se define en el sentido de suministrar al paciente un medicamento que sea de tal forma que se puedan tomar dosis más pequeñas que la dosis unitaria.

Una "dosis unitaria" se define en la presente memoria como una dosis máxima de medicamento que se puede tomar en cualquier momento o en un período de dosificación especificado tal como, por ejemplo, de 3 horas.

- 65 La valoración de la dosis unitaria es beneficiosa para los pacientes, ya que a menudo son capaces de tomar dosis más pequeñas de medicamento que resultan ser eficaces. Se entiende que no todos los pacientes requerirán

- 5 exactamente la misma dosis de medicamento, por ejemplo, los pacientes de constitución más grande o metabolismo más rápido pueden requerir una dosis superior a la requerida por un paciente de constitución más pequeña. Además, los diferentes pacientes pueden presentar diferentes grados de dolencias y, como tales, pueden requerir dosis mayores o menores para tratar la dolencia de manera eficaz. Por lo tanto, son evidentes los beneficios de una forma de dosificación valorable frente a las formas de dosificación donde las dosis en incrementos más bajas son difíciles de tomar.
- 10 Los intervalos de dosis unitarias están preferentemente en el intervalo de entre 10 y 150 mg del cannabinoide CBD, más preferentemente en el intervalo de 50 a 100 mg, todavía más preferentemente en el intervalo de 75 a 85 mg de CBD.
- 15 Los intervalos de dosis unitarias están preferentemente en el intervalo de entre 1 y 10 mg del cannabinoide THC, más preferentemente en el intervalo de 2,5 a 5 mg, más preferentemente la dosis unitaria es de aproximadamente 4 mg de THC.
- 20 Preferentemente, la dosis máxima diaria de medicamento es inferior o igual a 1.000 mg de CBD.
- Preferentemente, la dosis máxima diaria de medicamento es inferior o igual a 45 mg de THC.
- 25 Preferentemente, las formulaciones farmacéuticas se envasan para que su administración esté dirigida a un zona seleccionada de entre una o más de las siguientes: sublingual, bucal, parenteral, oral, rectal, nasal y el sistema pulmonar.
- Más preferentemente, las formulaciones farmacéuticas están en la forma seleccionada de entre una o más de las siguientes: gel, pulverizado de gel, comprimido, líquido, cápsula y para la vaporización. Además, la formulación farmacéutica comprende uno o más disolventes vehículo. Preferentemente, los disolventes vehículo son el etanol y/o el propilenglicol. Más preferentemente, la proporción de etanol con respecto a propilenglicol es de entre 4:1 y 1:4. Todavía más preferentemente, la proporción es sustancialmente de 1:1.
- 30 Preferentemente, el CBD y el THC están presentes como un extracto medicinal basado en cannabis (EMBC).
- Con el fin de controlar de manera exacta la proporción de CBD con respecto a THC en el medicamento, se formula un producto proporcionado a partir de:
- 35
- un extracto medicinal basado en cannabis que comprende THC en más del 90 % del contenido total de cannabinoides del extracto; y
  - un extracto medicinal basado en cannabis que comprende CBD en más del 90 % del contenido total de cannabinoides del extracto.
- 40 Luego se mezclan estos en las proporciones especificadas.
- En una realización, el EMBC se produce mediante la extracción con CO<sub>2</sub> supercrítico o subcrítico. En una realización alternativa, el EMBC se produce mediante la extracción del material vegetal por volatilización con un gas caliente. Preferentemente, el EMBC contiene todos los cannabinoides naturales del material vegetal.
- 45 De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un EMBC que comprende CBD y THC para su uso en el tratamiento del dolor neuropático, donde la proporción en peso de CBD con respecto a THC es de entre 18:1 y 30:1, para su uso en combinación con una o más otras sustancias medicinales.
- 50 Preferentemente, la una o más otras sustancias medicinales son uno o más fármacos analgésicos.
- Más preferentemente, la una o más otras sustancias medicinales son uno o más opioides, o fármacos relacionados con los opioides.
- 55 Los opioides o los fármacos relacionados con los opioides incluyen, pero sin limitación, fármacos químicamente relacionados con la morfina y también estructuras no relacionadas que actúan en los receptores de opioides en el cerebro.
- 60 Preferentemente, la una o más otras sustancias medicinales son uno o más fármacos anticonvulsivos.
- Preferentemente, la una o más otras sustancias medicinales son uno o más fármacos antidepresivos.
- 65 Más preferentemente, el CBD y el THC se administran por separado, simultáneamente o secuencialmente a las una o más otras sustancias medicinales.

Las diferentes clases terapéuticas de los medicamentos que son útiles para su uso además de la combinación de extractos vegetales que contienen cannabinoides incluyen, pero sin limitación: alcaloides naturales del opio, antiepilépticos, inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas, opioides, anilidas, derivados de difenilpropilamina, derivados de ácido acético y sustancias relacionadas, inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina, derivados de carboxamida, derivados de ácido propiónico, derivados de ácido salicílico, anestésicos locales, compuestos antiinflamatorios no esteroideos o compuestos antirreumáticos, coxibs, compuestos antiinflamatorios no esteroideos tópicos, alcaloides del opio y derivados, anestésicos de uso tópico, fármacos usados en la dependencia de opioides, derivados de hidantoína, derivados de oripavina, derivados de fenilpiperidina.

De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un EMBC que comprende CBD y THC para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, donde la proporción en peso de CBD con respecto a THC es de entre 18:1 y 30:1, lo que implica además el tratamiento de trastornos del sueño causados por el dolor neuropático periférico.

La Figura 1 muestra un diagrama que describe los diferentes tipos de dolor;

la Figura 2 muestra una gráfica del efecto de la administración aguda de vehículo o artículo de ensayo en la hiperalgesia térmica;

la Figura 3 muestra una gráfica del efecto de la administración aguda de vehículo o artículo de ensayo en la alodinia mecánica;

la Figura 4 muestra una gráfica del efecto de la administración repetida de vehículo o artículo de ensayo en la hiperalgesia térmica; y

la Figura 5 muestra una gráfica del efecto de la administración repetida de vehículo o artículo de ensayo en la alodinia mecánica.

### Descripción específica

Es un requisito importante para los fármacos que sean capaces de tratar eficazmente el dolor neuropático, que es un dolor crónico debilitante que es refractario a muchos fármacos.

En el Ejemplo 1 descrito a continuación, se usaron dos modelos animales de dolor neuropático. Dichas metodologías se reconocen como un buen ensayo del dolor neuropático. En dichos modelos, una evaluación de los animales después de la lesión del nervio asegura que los modelos estén relacionados con el dolor neuropático.

Tras lesionar el nervio, se prueban comportamientos tales como la hiperalgesia, donde hay una fuerte respuesta de retracción ante un estímulo térmico moderado, y la alodinia, donde hay una fuerte respuesta de retracción ante estímulos táctiles no nocivos. En la zona de una lesión del nervio, las fibras nerviosas desarrollan una excitabilidad anómala. La excitabilidad persistente, a menudo, se extiende después a partes distantes del sistema nervioso central y periférico.

El ejemplo describe un experimento que compara la eficacia de los extractos vegetales que contienen cannabinoides con cannabinoides purificados en el tratamiento del dolor neuropático.

En la Tabla 1 que se presenta a continuación, se describen las composiciones de un extracto vegetal que contiene THC y un extracto vegetal que contienen CBD.

**Tabla 1:**

	Extracto vegetal que contiene THC (% en peso de extracto)	Extracto vegetal que contiene CBD (% en peso de extracto)
<u>Cannabinoide principal/secundario:</u>		
Contenido de THC	63,0 - 78,0	2,0 - 6,5
Contenido de CBD	0,1 - 2,5	57,0 - 72,0
<u>Otros cannabinoides:</u>		
Cannabigerol	1,0 - 2,0	0,8 - 6,5

	Extracto vegetal que contiene THC (% en peso de extracto)	Extracto vegetal que contiene CBD (% en peso de extracto)
Cannabicromeno	0,8 – 2,2	3,0 – 6,5
Tetrahidrocannabivarina	0,4 – 1,0	-
Ácido tetrahidrocannabinólico	< 2,0	-
Cannabidivarina	-	1,0 – 2,0
Ácido cannabidiólico	-	< 2,0
<u>Terpenos:</u>		
Monoterpenos	0,7	0,4
Di/tri-terpenos	0,6	0,4
Sesquiterpenos	1,7	2,0
Otros terpenos	< 3,0	< 3,0
<u>Otros componentes secundarios de origen vegetal incluyendo:</u>		
Esteroles Triglicéridos Alcanos Escualeno Tocoferol Carotenoides	} 6,3 - 26,7	} 1,7 – 28,4

Las características de la invención se ilustran mejor con referencia a los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

5 **Efecto de un extracto de *Cannabis sativa* en el comportamiento nociceptivo en un modelo de dolor neuropático en ratas**

10 Se indujo la neuropatía dolorosa en ratas Wistar macho con un peso de 200-220 g (Harlan, Italia). Se anestesiaron los animales con pentobarbital sódico (60 mg·kg<sup>-1</sup> i.p.) y se sometieron a un procedimiento quirúrgico para inducir el dolor neuropático de acuerdo con Bennet y Xie (1988).

15 Este procedimiento consistió en una lesión por constricción crónica (LCC) en el nervio ciático, que se logró exponiendo el nervio ciático común situado al nivel de la mitad del muslo y proximal a la trifurcación de los nervios ciáticos, y atando cuatro ligaduras sin apretar alrededor del mismo con una separación de aproximadamente 1 mm, de modo que se preservara la circulación epineural.

Los animales del tratamiento simulado (exposición del ciático sin ligadura) se usaron como controles.

20 Los compuestos ensayados fueron un extracto vegetal que contenía cannabinoides en una proporción de CBD con respecto a THC de aproximadamente 24:1. Según la Tabla 1, este también se podría describir como un "extracto vegetal que contiene CDB". El extracto comprendía CDB a una concentración de 10 mg/kg y THC a una concentración de 0,42 mg/kg. También se usaron cannabinoides puros CDB (a una concentración de 10 mg/kg) y THC (a una concentración de 0,42 mg/kg) como artículos de ensayo para la comparación con el extracto vegetal que  
25 contenía cannabinoides.

Los compuestos de ensayo se disolvieron en una mezcla 1:1:18 de etanol, Cremophor y solución salina.

30 Se evaluó la administración aguda de los compuestos en ratas tratadas con vehículo durante una semana y, a las que, posteriormente, se había administrado el artículo de ensayo antes de realizar las evaluaciones del

comportamiento. Las evaluaciones del comportamiento se realizaron en diferentes momentos (entre 30 min y 24 horas).

5 En el estudio de administración repetida, las ratas recibieron los compuestos de ensayo o el vehículo por vía oral una vez al día durante siete días, comenzando el séptimo día después del procedimiento quirúrgico.

Se controló la respuesta de dolor de los animales (i) antes de la cirugía, (ii) el séptimo día (antes de comenzar el tratamiento) y (iii) el décimo cuarto día (24 horas después de la última administración del artículo de ensayo).

10 La hiperalgesia térmica se analizó de acuerdo con el procedimiento de Hargreaves (Hargreaves *et al.*, 1988) usando el ensayo plantar (Ugo Basile, Varese, Italia).

15 En síntesis, se colocaron los animales en una caja de plexiglás transparente y se dejó que se aclimataran. Se dirigió la fuente de calor radiante de intensidad constante a la zona medioplantar de la pata trasera. Se registró el tiempo, en segundos, desde la activación inicial de la fuente de calor hasta la retracción de la pata.

20 La alodinia mecánica se evaluó usando el aestesiómetro plantar dinámico (Ugo Basile, Varese, Italia). En concreto, se colocaron los animales en una jaula de ensayo con un piso de malla de alambre, y se aplicó la punta del filamento de tipo von Frey en medio de la superficie plantar de la pata trasera. El filamento ejerció una fuerza creciente que partió por debajo del umbral de detección y aumentó hasta que el animal retiró la pata. El umbral de retracción se expresó como un nivel de tolerancia en g.

Resultados:

25 1. Efecto de la administración aguda de artículo de ensayo en la hiperalgesia térmica

30 En la siguiente Tabla 2, se detallan los datos producidos por la administración aguda del vehículo a los animales del tratamiento simulado, o la administración de vehículo o artículo de ensayo a los animales con LCC, 14 días después de que se produjera la lesión. La Figura 2 muestra el efecto de la administración aguda del artículo de ensayo o vehículo en la hiperalgesia térmica.

Tabla 2

Artículo de ensayo	Tiempo tras la administración (min)					
	30	60	90	120	150	180
Latencia de retracción (s)						
Tratamiento simulado	11,1	11,0	10,7	10,6	10,5	11,0
Vehículo	4,8	5,9	5,5	5,8	5,7	5,7
THC	11,0	10,2	9,8	6,0	5,0	5,3
CBD	5,4	5,4	5,4	5,3	5,4	5,3
CBD:THC (24:1)	5,8	9,2	12,0	10,9	8,8	6,1

35 La latencia de retracción indica la cantidad de dolor que un animal siente. Por ejemplo, cuando un animal retira la pata poco después de aplicarle la fuente de calor, se infiere que el animal siente más dolor que uno que retira la pata mucho tiempo después de aplicarle la fuente de calor.

40 Como se puede ver en la Tabla 2 y la Figura 2, los animales del tratamiento simulado (en los que no se ha producido una lesión del nervio), mantuvieron una alta latencia de retracción, de aproximadamente 11 segundos, durante todo el período de ensayo. Si se comparan estos datos con los del resto de animales del ensayo, teniendo todos ellos LCC, se puede ver que la LCC hizo que los animales sintieran más dolor.

45 En los animales con LCC tratados con vehículo, la latencia de retracción fue de aproximadamente 5,5 segundos durante todo el período de ensayo.

Se observó que los tres artículos de ensayo de THC puro, CBD puro y extracto vegetal que contenía cannabinoides en una proporción de CBD:THC de 24:1 produjeron resultados muy diferentes.

50 Como se puede ver en la Tabla 2 y la Figura 2, el THC puro aumentó la latencia de retracción con respecto a la de los animales tratados con vehículo. El efecto de alivio del dolor del THC puro comenzó tan pronto como a los 30 minutos de la administración, en el momento de la primera evaluación del comportamiento. La latencia de retracción

se acentuó frente a la del animal tratado con vehículo, pero la latencia de retracción no alcanzó el mismo nivel que el alcanzado en los animales del tratamiento simulado. El efecto de alivio del dolor disminuyó durante el período de estudio, y 120 minutos después de la administración no había ninguna diferencia entre la latencia de retracción del vehículo y la del THC puro.

5 El CBD puro no produjo ningún efecto de alivio del dolor durante el período de estudio, pues la latencia de retracción fue muy similar a la de los animales tratados con vehículo.

10 La latencia de retracción de los animales tratados con el extracto vegetal que contenía cannabinoides en una proporción de CBD:THC de 24:1 mostró un aumento constante de la latencia de retracción en los primeros 90 minutos del período de ensayo, produciendo una latencia de retracción excesiva con respecto a la producida tanto por los animales de simulación como por los animales tratados con el THC puro. Esto demuestra que el extracto vegetal que contiene cannabinoides fue más eficaz en el alivio del dolor que el THC puro, y fue capaz de producir un perfil más prolongado de alivio del dolor que cualquiera de los otros artículos de ensayo.

15 Tras 150 minutos de evaluación del comportamiento, el efecto de alivio del dolor del extracto vegetal que contenía cannabinoides en una proporción de CBD:THC de 24:1 disminuyó, y tras 180 minutos, la latencia de retracción de estos animales fue similar a la del resto de animales con LCC.

20 2. Efecto de la administración aguda de artículo de ensayo en la alodinia mecánica

En la siguiente Tabla 3, se detallan los datos producidos por la administración aguda del vehículo a los animales del tratamiento simulado, o la administración de vehículo o artículo de ensayo a los animales con LCC, 14 días después de que se produjera la lesión. La Figura 3 describe estos datos de forma gráfica.

25

Tabla 3

Artículo de ensayo	Tiempo tras la administración (min)					
	30	60	90	120	150	180
Umbral de retracción (g)						
Tratamiento simulado	40	39	35	36	35	38
Vehículo	14	10	11	13	9	13
THC	12	9	15	21	13	10
CBD	10	10	11	10	10	10
CBD:THC (24:1)	17	13	17	25	18	9

30 El umbral de retracción indica la cantidad de dolor que un animal siente. Por ejemplo, el hecho de que un animal retire la pata tras aplicarle solo una pequeña cantidad de fuerza demuestra que el animal siente más dolor que uno que solo retira la pata cuando se aplica una fuerza mucho mayor.

35 Como se puede ver en la Tabla 3 y la Figura 3, los animales del tratamiento simulado (en los que no se ha producido una lesión del nervio), mantuvieron un alto umbral de retracción, de aproximadamente 35-40 g, durante todo el período de ensayo. Si se comparan estos datos con los del resto de animales de ensayo, teniendo todos ellos LCC, se puede ver que la LCC hizo que los animales sintieran más dolor.

40 En los animales con LCC tratados con vehículo, el umbral de retracción fue de aproximadamente 10-12 g durante todo el período de ensayo.

Se observó que los tres artículos de ensayo de THC puro, CBD puro y extracto vegetal que contenía cannabinoides en una proporción de CBD:THC de 24:1, produjeron resultados muy diferentes.

45 Como se puede ver en la Tabla 3 y la Figura 3, el THC puro aumentó el umbral de retracción con respecto al de los animales tratados con vehículo 90 minutos después de la administración. El efecto de alivio del dolor del THC puro alcanzó un pico de 20 g tras 120 minutos, tiempo tras el cual el umbral de retracción volvió a disminuir hasta el de los animales tratados con vehículo.

50 Como se puede ver en los ensayos de hiperalgesia térmica, el CBD puro no produjo ningún efecto de alivio del dolor durante el período de estudio, pues el umbral de retracción fue muy similar al de los animales tratados con vehículo.

El umbral de retracción de los animales tratados con el extracto vegetal que contenía cannabinoides en una proporción de CBD:THC de 24:1 mostró un aumento del umbral de retracción 60 minutos después de administrarse el artículo de ensayo. El umbral de retracción alcanzó un pico de 26 g tras 120 minutos en estos animales, que luego disminuyó hasta una latencia de retracción similar a la observada por los animales tratados con vehículo tras 180 minutos.

Los datos producidos por ambos estudios agudos muestran que la administración aguda de un extracto vegetal que contiene cannabinoides en una proporción de CBD:THC de 24:1 es eficaz en el alivio del dolor provocado por la lesión de constricción crónica del nervio ciático en ambos modelos de dolor neuropático.

### 3. Efecto de la administración repetida de artículo de ensayo en la hiperalgesia térmica

En la siguiente Tabla 4, se detallan los datos producidos por la administración repetida del vehículo a los animales del tratamiento simulado, o la administración de vehículo o artículo de ensayo a los animales con LCC. El artículo de ensayo o el vehículo se administró 7 días después de producirse la lesión de constricción crónica, y se administró una vez al día durante otros siete días. La Figura 4 describe estos datos gráficamente.

Tabla 4

Artículo de ensayo	Tiempo tras la LCC (días)		
	0 (antes de la LCC)	7 (antes del tratamiento farmacológico)	14 (tras 7 días del tratamiento farmacológico)
	Latencia de retracción (segundos)		
Tratamiento simulado	10,8	10,5	10,7
Vehículo	10,3	5,5	5,1
THC	9,8	5,8	4,8
CBD	10,4	5,5	8,7
CBD:THC (24:1)	10,0	5,7	9,8

La latencia de retracción indica la cantidad de dolor al que un animal siente. Por ejemplo, cuando un animal retira la pata poco después de aplicarle la fuente de calor, se infiere que el animal siente más dolor que uno que retira la pata mucho tiempo después de aplicarle la fuente de calor.

Como se puede ver en la Tabla 4 y la Figura 4, los animales del tratamiento simulado (en los que no se ha producido una lesión del nervio), mantenían una alta latencia de retracción, de aproximadamente 11 segundos, el séptimo día antes de iniciarse la fase de tratamiento y el décimo cuarto día, al final de la fase de tratamiento farmacológico.

Si se comparan los datos de los animales del tratamiento simulado tomados el séptimo día, antes de comenzar la fase de tratamiento farmacológico, con los del resto de animales del ensayo, todo ellos con LCC, se puede observar que la LCC hizo que los animales sintieran más dolor. La latencia de retracción antes de LCC fue de entre 10 y 11 segundos para todos los animales, mientras que tras la LCC, la latencia de retracción para todos los animales con LCC disminuyó drásticamente hasta aproximadamente 5,5 segundos.

Como era de esperar, en los animales con LCC tratados con vehículo, la latencia de retracción se mantuvo en aproximadamente 5 segundos tras otros 7 días.

Se observó que los tres artículos de ensayo de THC puro, CBD puro y extracto vegetal que contenía cannabinoides en una proporción de CBD:THC de 24:1 produjeron resultados muy diferentes.

Como se puede ver en la Tabla 4 y la Figura 4, el THC puro no dio lugar a ningún efecto de alivio del dolor. La latencia de retracción se redujo tras 7 días de tratamiento con el THC puro y, como tal, no se puede considerar que tuviera efecto alguno de alivio del dolor durante la administración repetida. Estos datos difieren de los producidos en los estudios de la administración aguda para los animales tratados con THC puro, y demuestran que el efecto de alivio del dolor del THC tras la administración aguda es solo temporal.

En contra de los datos producidos en los ensayos de administración aguda, el CBD puro fue capaz de producir un efecto de alivio del dolor tras 7 días de administración repetida. El efecto de la administración repetida de CBD puro durante siete días produjo un aumento de la latencia de retracción de 5 segundos a 8 segundos, de lo que se deduce que el CBD puro produjo un efecto analgésico.

La latencia de retracción de los animales tratados con el extracto vegetal que contenía cannabinoides en una proporción de CBD:THC de 24:1 también mostró un aumento tras siete días de administración repetida. La latencia de retracción aumentó de 5 segundos a 10 segundos tras la administración repetida del artículo de ensayo. El nivel de latencia de retracción alcanzó un nivel similar al experimentado por los animales antes de la LCC.

5

#### 4. Efecto de la administración repetida de artículo de ensayo en la alodinia mecánica

En la siguiente Tabla 5, se detallan los datos producidos por la administración repetida del vehículo a los animales del tratamiento simulado, o la administración de vehículo o artículo de ensayo a los animales con LCC. El artículo de ensayo o el vehículo se administró 7 días después de producirse la lesión de constricción crónica, y se administró una vez al día durante otros siete días. La Figura 5 describe estos datos gráficamente.

10

Tabla 5

Artículo de ensayo	Tiempo tras la LCC (días)		
	0 (antes de la LCC)	7 (antes del tratamiento farmacológico)	14 (tras 7 días del tratamiento farmacológico)
	Umbral de retracción (g)		
Tratamiento simulado	30	33	30
Vehículo	32	13	10
THC	31	12	10
CBD	34	15	19
CBD:THC (24:1)	33	13	22

15

El umbral de retracción indica la cantidad de dolor que un animal siente. Por ejemplo, el hecho de que un animal retire la pata tras solo aplicarle una pequeña cantidad de fuerza demuestra que el animal siente más dolor que uno que solo retira la pata cuando se le aplica una fuerza mucho mayor.

20 Como se puede ver en la Tabla 5 y la Figura 5, los animales del tratamiento simulado (en los que no se ha producido una lesión del nervio), mantenían un alto umbral de retracción, de aproximadamente 30 g, el séptimo día antes de iniciarse la fase de tratamiento y el décimo cuarto día, al final de la fase de tratamiento farmacológico.

25 Si se comparan los datos de los animales del tratamiento simulado tomados el séptimo día, antes de comenzar la fase de tratamiento farmacológico, con los del resto de animales del ensayo, todo ellos con LCC, se puede observar que la LCC hizo que los animales sintieran más dolor. El umbral de retracción antes de la LCC fue de entre 30 y 33 g para todos los animales, mientras que tras la LCC, el umbral de retracción para todos los animales con LCC disminuyó drásticamente hasta aproximadamente 13 g.

30 En los animales con LCC tratados con vehículo, la latencia de retracción disminuyó después de los siete días de administración del artículo de ensayo hasta 10 g, de lo que se deduce que a medida que aumentaba el tiempo después de la lesión, también aumentaba la cantidad de dolor que los animales estaban experimentando.

35 De nuevo, se observó que los tres artículos de ensayo de THC puro, CBD puro y extracto vegetal que contenía cannabinoides en una proporción de CBD:THC de 24:1, produjeron resultados muy diferentes.

40 Como se puede ver en la Tabla 5 y la Figura 5, el THC puro no dio lugar a ningún efecto de alivio del dolor. El umbral de retracción se redujo de 12 g a 10 g tras 7 días de tratamiento con el THC puro y, como tal, no se puede considerar que tuviera efecto alguno de alivio del dolor durante la administración repetida. Estos datos difieren de los producidos en los estudios de la administración aguda para los animales tratados con THC puro, y demuestran que el efecto de alivio del dolor del THC tras la administración aguda es solo transitorio.

45 En contra de los datos producidos en los ensayos de administración aguda, el CBD puro fue capaz de producir un efecto de alivio del dolor tras 7 días de administración repetida. El efecto de la administración repetida de CBD puro durante siete días produjo un aumento del umbral de retracción de 15 g a 19 g, de lo que se deduce que el CBD puro produjo un efecto analgésico.

50 El umbral de retracción de los animales tratados con el extracto vegetal que contenía cannabinoides en una proporción de CBD:THC de 24:1 también mostró un aumento tras siete días de administración repetida. El umbral de retracción aumentó de 13 g a 22 g tras la administración repetida del artículo de ensayo.

Estos datos verifican las conclusiones hechas en los estudios de administración aguda de que el extracto vegetal que contiene cannabinoides en una proporción de CBD:THC de 24:1 es más eficaz en el alivio del dolor neuropático que los cannabinoides purificados THC o CBD solos.

5 Para resumir los cuatro experimentos diferentes, las Tablas 6 y 7 que se presentan a continuación detallan el efecto de cada artículo de ensayo en cada ensayo en comparación con el vehículo.

La Tabla 6 muestra el efecto de alivio del dolor medio del artículo de ensayo en comparación con el vehículo en porcentaje.

10

Tabla 6

	Hiperalgnesia térmica	Alodinia mecánica
THC	47 %	14 %
CBD	-4 %	-13 %
CBD:THC (24:1)	58 %	41 %

15

La Tabla 7 muestra la diferencia entre los valores de alivio del dolor antes y después del tratamiento con el artículo de ensayo.

Tabla 7

	Hiperalgnesia térmica (s)	Alodinia mecánica (g)
Vehículo	-0,4	-3
THC	-1,0	-2
CBD	3,2	4
CBD:THC (24:1)	4,1	9

20 Conclusiones:

En los ensayos de administración aguda, el extracto vegetal que contenía cannabinoides que comprendía los cannabinoides CBD y THC demostró ser claramente más eficaz en el alivio del dolor neuropático que cualquiera de los compuestos puros de THC o CBD. Se observó que el THC puro tiene un efecto de alivio del dolor, pero este efecto fue de corta duración y la cantidad de alivio en comparación con la de los animales tratados con vehículo fue inferior a la del extracto vegetal que contenía cannabinoides.

En los ensayos de administración repetida, el extracto vegetal que contenía cannabinoides que comprendía los cannabinoides CBD y THC volvió a proporcionar un alivio más eficaz del dolor neuropático que cualquiera de los compuestos puros de THC o CBD. Curiosamente, en lugar del THC puro, del que se observó que producía un alivio del dolor en los experimentos de administración aguda, el CBD puro produjo un efecto de alivio de dolor tras la administración repetida del fármaco. Las tablas resumen anteriores muestran que este efecto no fue tan eficaz como el del extracto vegetal que contenía cannabinoides que comprendía los cannabinoides CBD y THC.

La razón por la cual el extracto vegetal que contiene cannabinoides que comprende los cannabinoides CBD y THC es más eficaz que los compuestos puros en el alivio del dolor neuropático se puede deber a un efecto sinérgico de los dos cannabinoides. Sin embargo, es posible que los otros compuestos que existen como parte del extracto vegetal que contiene cannabinoides, descritos en la Tabla 1, participen en el mecanismo de acción de alivio del dolor neuropático ejercido por parte de los cannabinoides.

Estos datos muestran que, en general, el extracto vegetal que contiene cannabinoides que comprende los cannabinoides CBD y THC es más adecuado para su uso en el tratamiento del dolor neuropático.

Ejemplo 2:

45

**Efecto de la administración concomitante de medicamento analgésico con un extracto vegetal que contiene cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático**

Se realizó un estudio de seis semanas a doble ciego, al azar, de grupos paralelos, controlado por placebo, de diferentes extractos medicinales basados en cannabis (EMBC). Los artículos de ensayo que se estudiaron fueron

50

EMBC en una proporción de THC:CDB de 1:1 y el placebo correspondiente.

5 La población de estudio fueron pacientes hombres o mujeres de 18 años o de mayor edad, que tenían dolor neuropático periférico caracterizado por alodinia. Para su inclusión en el estudio, los pacientes debían tener antecedentes de duración de menos 6 meses del dolor debido a una lesión nerviosa periférica clínicamente identificable y ser capaces de demostrar alodinia mecánica, así como el deterioro de la sensibilidad en la zona de los nervios afectados y evidencias de trastorno sensorial en el examen clínico.

10 Para su admisión en el estudio, también era necesaria una puntuación inicial del dolor de al menos 4 en la Escala Numérica (NRS) para el dolor espontáneo en al menos cuatro de los siete días de la semana inicial. También era necesaria una pauta de medicación estable de analgésicos durante al menos dos semanas antes de comenzar el estudio.

15 El medicamento de ensayo se debía mantener de forma concomitante con el medicamento existente del paciente durante todo el período de estudio. A continuación, se presenta en la Tabla 8 un resumen de todos los medicamentos tomados por los pacientes en la prueba.

Tabla 8

Medicamento existente del paciente	Nº de pacientes del grupo de THC:CBD (1:1) (%)	Nº de pacientes del grupo de placebo (%)
Alcanoides opioides naturales	20 (31,7)	32 (51,6)
Antiepilépticos	20 (31,7)	18 (29,0)
Inhibidores no selectivos de la recaptación de la monoamina	11 (17,5)	19 (30,6)
Opioides	11 (17,5)	8 (12,9)
Anilidas	9 (14,3)	8 (12,9)
Derivados de difenilpropilamina	9 (14,3)	6 (9,7)
Derivados de ácido acético y sustancias relacionadas	4 (6,3)	6 (9,7)
Inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo la heparina	8 (12,7)	2 (3,2)
Derivados de carboxamida	5 (7,9)	3 (4,8)
Derivados de ácido propiónico	3 (4,8)	4 (6,5)
Derivados de ácido salicílico	2 (3,2)	3 (4,8)
Anestésicos locales	2 (3,2)	2 (3,2)
Antiinflamatorios no esteroideos o compuestos antirreumáticos	1 (1,6)	2 (3,2)
Coxibs	2 (3,2)	1 (1,6)
Compuestos antiinflamatorios no esteroideos tópicos	1 (1,6)	1 (1,6)
Alcaloides de opio y derivados	1 (1,6)	1 (1,6)
Anestésicos para uso tópico	1 (1,6)	0
Fármacos usados en opioide	1 (1,6)	0
Dependencia		
Derivados de hidantoína	1 (1,6)	0
Derivados de oripavina	1 (1,6)	0
Derivados de fenilpiperidina	1 (1,6)	0

Resultados:

La Tabla 9 muestra un resumen de la puntuación total de la escala del dolor neuropático con la intención de tratar a la población.

5

Tabla 9

	<b>THC:CBD (27 mg/ml: 25 mg/ml)</b>	<b>Placebo</b>
<b>Valor inicial (Visita 2)</b>	61,1	62,4
<b>Visita 4</b>	50,9	60,4
<b>Cambio con respecto al valor inicial</b>	-9,7	-2,0

10 Los datos detallados anteriormente muestran que hubo un mayor cambio con respecto al valor inicial en el grupo tratado con THC:CBD que en el tratado con placebo. Se realizó un análisis estadístico de los datos, y se obtuvo un valor p de 0,007, que mostraba una mejora estadísticamente significativa de los síntomas en el grupo tratado con el medicamento del estudio.

15 Estos datos muestran que la administración concomitante de uno o más fármacos analgésicos con un extracto vegetal que contiene cannabinoides que comprende los cannabinoides CBD y THC es más eficaz en el alivio del dolor neuropático que el tratamiento con uno o más fármacos analgésicos solos.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un extracto medicinal basado en cannabis (EMBC) que comprende CBD y THC para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, donde la proporción en peso de CBD con respecto a THC es de entre 18:1 y 30:1.
2. Un EMBC según lo reivindicado en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la alteración del sueño causada por el dolor neuropático periférico.
- 10 3. Un EMBC según lo reivindicado en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 con un perfil de alivio del dolor más prolongado que el THC puro para su uso según lo reivindicado en la reivindicación 1 o la reivindicación 2.
4. Un EMBC según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la administración aguda para el uso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 15 5. Un EMBC según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que produce alivio del dolor tras la administración repetida diaria para el uso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 20 6. Un EMBC según lo reivindicado en la reivindicación 4 o la reivindicación 5 que produce alivio del dolor tanto tras la administración aguda como tras la administración repetida diaria para el uso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 25 7. Un EMBC según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la proporción en peso de CBD con respecto a THC es de entre 22:1 y 26:1 para su uso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 30 8. Un EMBC según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la proporción en peso de CBD con respecto a THC es sustancialmente de 24:1 para su uso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 35 9. Un EMBC según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores que está envasado de modo que la administración está dirigida a una zona seleccionada de entre el grupo: sublingual, bucal, parenteral, oral, rectal, nasal y el sistema pulmonar para su uso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
10. Un EMBC según lo reivindicado en la reivindicación 9 que está en la forma seleccionada de entre el grupo: gel, pulverizado de gel, comprimido, líquido, cápsula y para vaporización para su uso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 40 11. Un EMBC según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está formulado como un producto proporcionado de:
- 45 a) un extracto medicinal basado en cannabis que comprende THC en más del 90 % del contenido total de cannabinoides del extracto; y  
b) un extracto medicinal basado en cannabis que comprende CBD en más del 90 % del contenido total de cannabinoides del extracto para su uso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 50 12. Un EMBC según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en combinación con una o más otras sustancias medicinales para su uso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 55 13. Un EMBC según lo reivindicado en la reivindicación 12, donde la una o más otras sustancias medicinales son uno o más fármacos analgésicos para su uso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
14. Un EMBC según lo reivindicado en la reivindicación 12, donde las una o más otras sustancias medicinales están tomadas de entre el grupo: uno o más fármacos opioides o fármacos relacionados con opioides; uno o más fármacos anticonvulsivos; uno o más fármacos antidepresivos para su uso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 60 15. Un EMBC según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 para la administración separada, simultánea o secuencial al uno o más otros fármacos para su uso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

Figura 1

Diferentes tipos de dolor

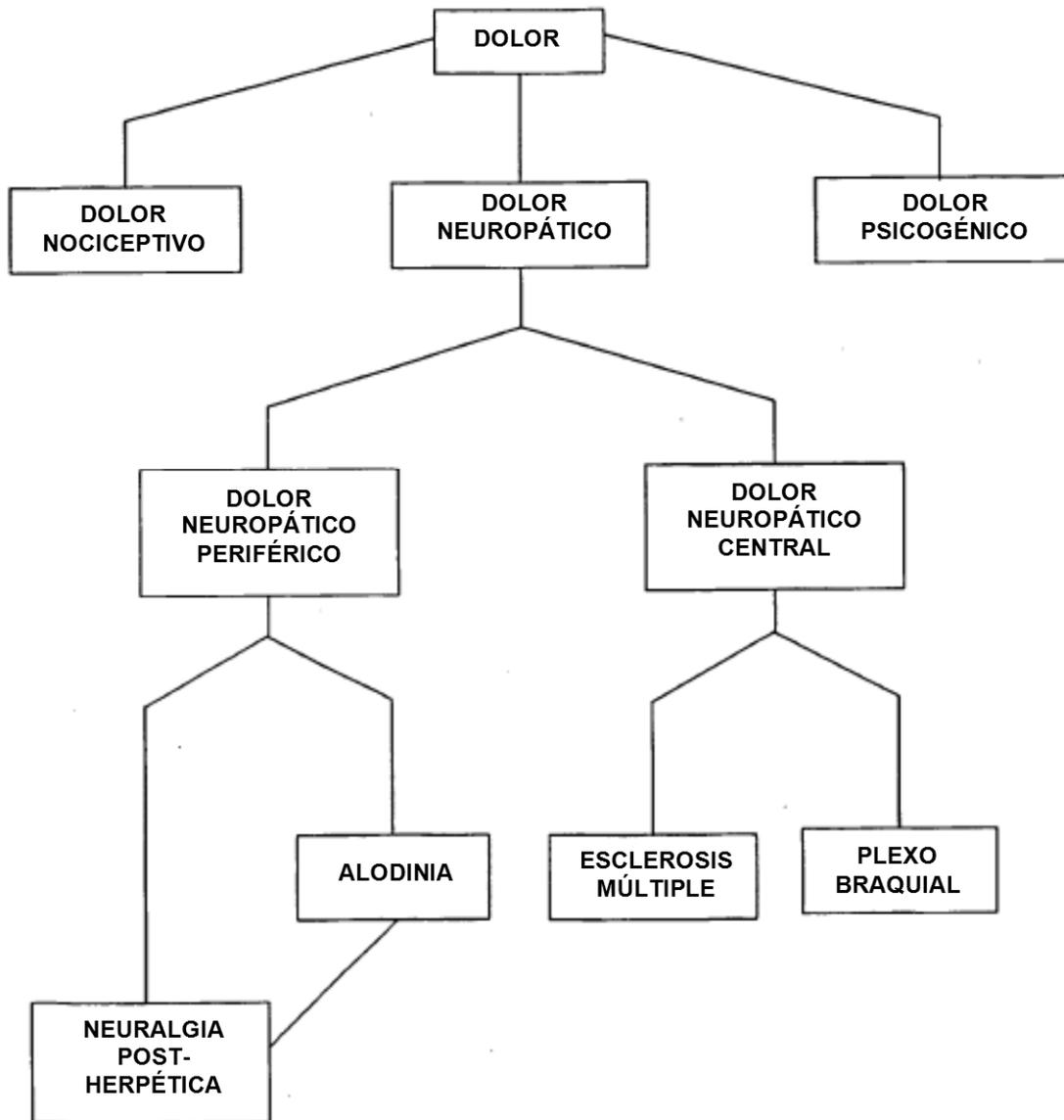


Figura 2

Gráfica que muestra el efecto de la administración aguda de vehículo o artículo de ensayo en la hiperalgesia térmica

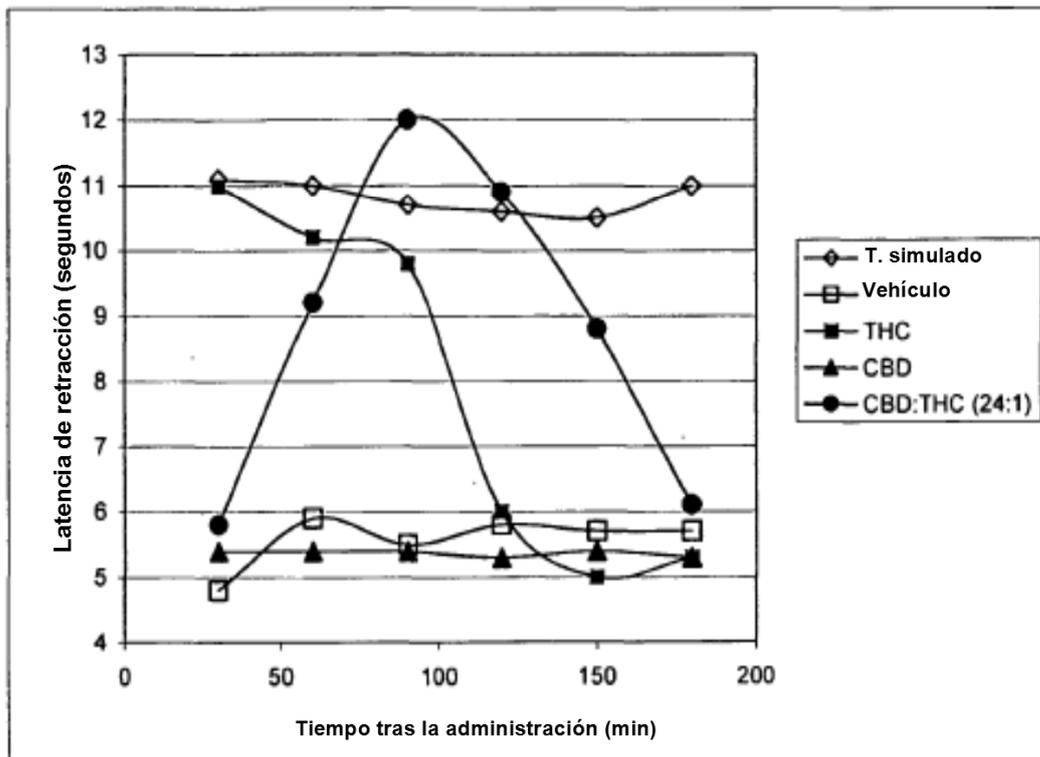


Figura 3

Gráfica que muestra el efecto de la administración aguda de vehículo o artículo de ensayo en la alodinia mecánica

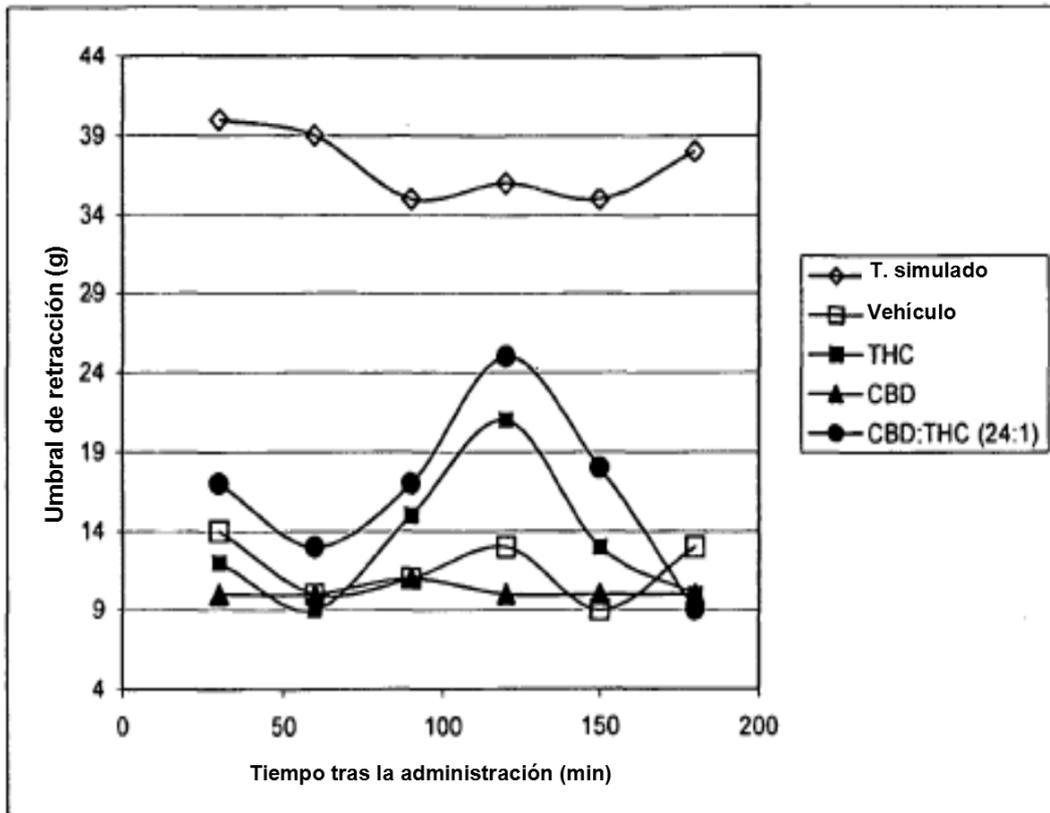


Figura 4

Gráfica que muestra el efecto de la administración repetida de vehículo o artículo de ensayo en la hiperalgesia térmica

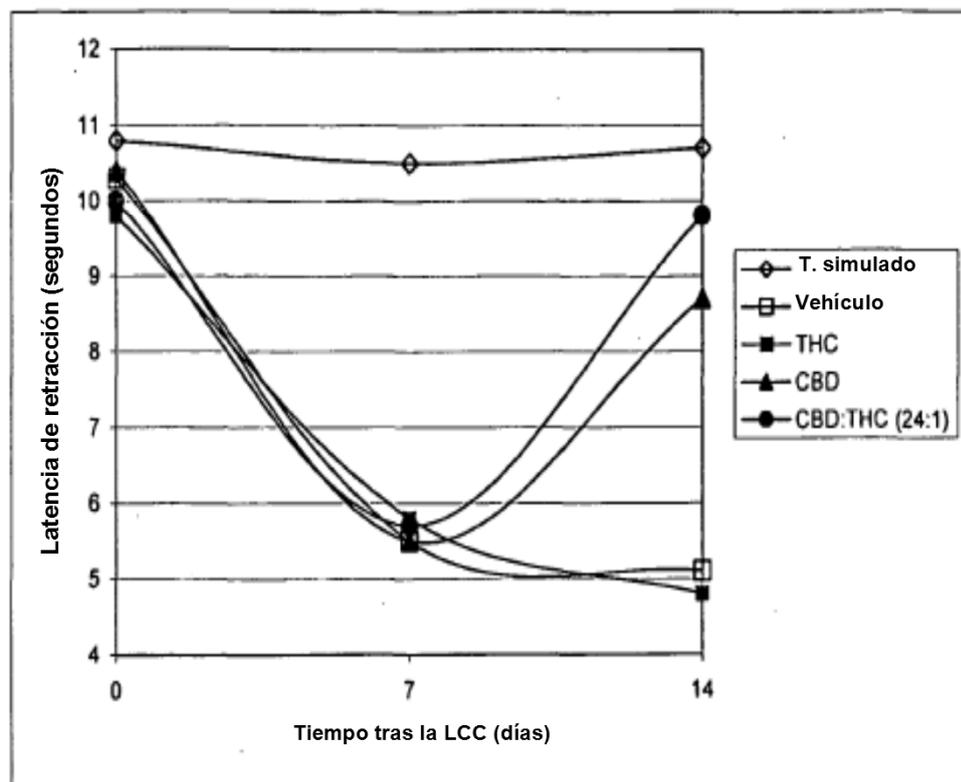


Figura 5

Gráfica que muestra el efecto de la administración repetida de vehículo o artículo de ensayo en la alodinia mecánica

