

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 822**

51 Int. Cl.:

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2008 E 08762489 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2182940**

54 Título: **Uso de tetrahydrocannabinol y/o canabidiol para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino**

30 Prioridad:

05.07.2007 GB 0713083

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

20.06.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ROBSON, PHILIP;
GUY, GEOFFREY;
PERTWEE, ROGER y
JAMONTT, JOANNA**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 469 822 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 tetrahidrocanabinol y/o canabidiol para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con el uso de una combinación de los cannabinoides tetrahidrocanabinol (THC) y canabidiol (CBD) en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino, en donde la relación de THC a CBD (p/p) es 2:1 a 1:2, y en donde el CBD está en una forma de dosis unitaria adecuada para administrar una dosis diaria de CBD en el intervalo de dosis de entre 5 a 200 mg.

10

Descripción de los antecedentes

15

Enfermedad inflamatoria del intestino es el término que se usa para describir las enfermedades crónicas que causan la inflamación de los intestinos. Enfermedades tales como la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn son ejemplos de afecciones inflamatorias del intestino.

20

La colitis ulcerativa es una enfermedad inflamatoria del colon. En la colitis ulcerativa, el revestimiento de la pared intestinal se enrojece y se hincha y desarrolla úlceras. La afección es frecuentemente más severa en la zona rectal, lo que puede causar diarrea frecuente. Además pueden aparecer moco y sangre en las deposiciones si el revestimiento del colon está dañado.

25

La enfermedad de Crohn puede afectar a cualquier parte del sistema digestivo, desde la boca hasta el ano, pero es más común en la parte inferior del intestino delgado o en la primera parte del intestino grueso. Frecuentemente afecta a más de una parte del intestino, dejando en el medio zonas normales no afectadas.

30

La enfermedad de Crohn es un trastorno inflamatorio crónico recurrente del tracto gastrointestinal (GI) que se produce en todo el mundo, especialmente en Norteamérica y Europa con una incidencia de 2-6 por cada 100 000 por año y una prevalencia de 60-80 por cada 100 000. El comienzo de la enfermedad puede producirse en cualquier grupo de edades pero es más común en adultos jóvenes. La enfermedad de Crohn se caracteriza por la inflamación de la membrana mucosa que afecta a cualquier parte del tracto GI, siendo el íleon terminal (35%), la región ileocecal (40%) y el colon (20%) las zonas generalmente más afectadas.

35

Los pacientes con enfermedad de Crohn tienen un aumento del flujo de sangre en la pared del intestino; esto causa inflamación y ulceración, que se extiende a las capas más profundas del intestino.

40

No se conoce la causa exacta de la enfermedad de Crohn, pero se cree que el sistema inmunológico del cuerpo reacciona de forma exagerada a un virus o una bacteria, lo que causa la inflamación progresiva en el intestino. Frecuentemente la enfermedad tiende a darse en familias.

45

La enfermedad de Crohn es generalmente una afección de por vida, con brotes de síntomas y períodos de remisión alternados. Los síntomas incluyen: diarrea, hasta 10 ó 20 veces al día; dolor, en cualquier parte del abdomen, y se describe frecuentemente como calambres o cólicos. El abdomen puede doler al tacto e hincharse; pérdida del apetito; pérdida de peso; fiebre; sangrado rectal; anemia; fisuras y abscesos en la zona anal.

50

Durante un brote de síntomas pueden producirse además problemas en otras zonas del cuerpo, tales como úlceras en la boca, dolor en las articulaciones, inflamación de los ojos, erupciones y úlceras en la piel.

55

Con la enfermedad de Crohn crónica, la inflamación severa puede causar complicaciones a desarrollar. Esto incluye una fístula, que es una conexión anormal entre el intestino y una parte vecina del cuerpo, tal como la vejiga, la vagina, u otro bucle del intestino. Las fístulas pueden dar lugar a infecciones recurrentes del tracto urinario o genital. Otras complicaciones incluyen un absceso (recolección de pus) en el interior del abdomen o una estenosis, un estrechamiento del intestino causado por tejido cicatrizal que puede obstruir el paso del material a través del intestino. Además se conoce que los pacientes que han tenido enfermedad de Crohn por 8 a 10 años tienen un aumento del riesgo de cáncer de intestino.

60

No existe una cura para la enfermedad de Crohn. Los síntomas pueden mejorarse con cambios en la dieta, fármacos o cirugía, o una combinación de estos.

65

Los medicamentos para reducir la inflamación tales como los corticosteroides se usan frecuentemente en la enfermedad de Crohn junto con medicamentos que suprimen el sistema inmunológico. Además durante los brotes pueden usarse medicamentos antidiarreicos, antibióticos y analgésicos.

Las terapias que existen actualmente disponibles para usar en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa aguda, particularmente corticosteroides, no son universalmente eficaces o bien toleradas por todos los pacientes y/o pueden no ser rentables a largo plazo. Adicionalmente, aproximadamente 45% de los pacientes no puede interrumpir el tratamiento

con corticosteroides sin una exacerbación de su enfermedad y en consecuencia, muchos pacientes pueden llegar a ser tolerantes a tales fármacos, aunque esto es más evidente en la enfermedad de moderada a severa.

5 Muchas personas con la enfermedad de Crohn requieren tratamiento quirúrgico en algún momento para tratar las complicaciones tales como abscesos anales, o fístulas, para eliminar las zonas de intestino estrechadas, que no funcionan, o cuando los fármacos no controlan la enfermedad.

10 Aproximadamente 15-20% de los pacientes tienen brotes frecuentes, mientras que unos pocos tienen sólo uno o dos episodios de la enfermedad de Crohn durante su vida. La mayoría de las personas está en un punto intermedio y son capaces de continuar con las actividades normales de la vida una vez que se diagnostica la enfermedad de Crohn y comienza el tratamiento. Lamentablemente estos son impredecibles.

15 Durante mucho tiempo se ha conocido el uso del cannabis como medicamento y durante el siglo 19, las preparaciones de cannabis se recomendaban como un sedante hipnótico las 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 tiempos recientes la administración de cannabis a un paciente sólo podía lograrse mediante la preparación de cannabis por decocción que después podía tragarse, o mediante la inhalación por el paciente de los vapores de cannabis al fumar el material de la planta seco. Métodos recientes han tratado de encontrar nuevas formas de administrar los cannabinoides a un paciente que incluyen las que evitan el estómago y el efecto asociado de primer paso del hígado que puede eliminar hasta el 90% de la dosis activa ingerida y las que evitan que el paciente tenga que inhalar a sus pulmones alquitranes no saludables y cancerígenos asociados.

25 Las formulaciones que contienen relaciones específicas definidas de los cannabinoides, pueden formularse a partir de cannabinoides sintéticos puros, o a partir de extractos derivados de la planta de cannabis en combinación con vehículos y excipientes farmacéuticos o combinaciones de los mismos.

30 Los cannabinoides son un grupo de sustancias químicas conocidas por activar los receptores de cannabinoides en las células. Estas sustancias químicas, que se encuentran en las plantas de cannabis, se producen además de manera endógena en los seres humanos y otros animales, se denominan endocannabinoides. Los cannabinoides sintéticos son sustancias químicas con estructuras similares a los cannabinoides de la planta o a los endocannabinoides.

35 Hasta la fecha no ha habido una investigación clínica para evaluar el uso de cannabinoides en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino. Los informes anecdóticos sugieren que los pacientes que sufren de la enfermedad de Crohn mediante el uso de todo el cannabis ya sea como una decocción o al fumarlo pueden obtener alivio de los síntomas.

40 Las solicitudes de patente copendientes del solicitante (EP 1361864 y EP1542657) sugieren que el uso de un producto CBD de amplia relación podría ser útil en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino, aunque no proporcionan ningún dato a la utilidad potencial de tal producto.

45 Además la patente europea EP1071417 (Feldmann y otros) describe el uso de canabidiol puro. Se cree que el CBD puro es útil como un agente antiinflamatorio y se proporcionan muchos datos de su uso como un tratamiento para la artritis reumatoide. Sin embargo, no hay datos que apoyen su uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino.

Adicionalmente hay muchos informes publicados (Fride y otros (2005) y Di Carlo e Izzo (2003)) que describen la utilidad del CBD como un antiinflamatorio y como tal hace al CBD un tratamiento útil en la enfermedad inflamatoria del intestino.

50 Además Massa y Monory en 2006 describen el uso de los cannabinoides naturales del cuerpo, endocannabinoides como protectores naturales en trastornos inflamatorios y gastrointestinales.

55 Aunque hay datos en relación con el uso de canabidiol en la enfermedad inflamatoria del intestino no hay avances en la producción de un medicamento que pueda usarse por un paciente que sufre de la enfermedad inflamatoria del intestino. Esto puede ser debido a que los datos generados *in vitro* y en modelos animales *in vivo* no transpiran un efecto en pacientes clínicos que realmente sufren de la enfermedad.

60 Como es claro a partir de lo anterior existe un requerimiento no satisfecho de un tratamiento eficaz para la enfermedad inflamatoria del intestino y se cree que la administración de cannabinoides solos y en combinación unos con otros o como un medicamento complementario puede ser eficaz en el tratamiento de pacientes que sufren de la enfermedad inflamatoria del intestino.

65 La presente invención describe cómo los cannabinoides canabidiol (CBD) y tetrahidrocanabinol (THC) son útiles en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino, ya sea solos o más particularmente cuando se usan en combinación.

Además se encontró que el uso de CBD es particularmente útil como una terapia complementaria a otros medicamentos usados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino. Particularmente los otros medicamentos pueden incluir uno o más de los siguientes: aminosalicilatos; corticosteroides; e inmunosupresores. Estos datos se han generado en pacientes que realmente sufren de la enfermedad inflamatoria del intestino y como tal da crédito a los datos.

Resumen de la invención

De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención se proporciona una combinación de los cannabinoides tetrahidrocanabinol (THC) y canabidiol (CBD) para usar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino, en donde la relación de THC a CBD (p/p) es de 2:1 a 1:2, y en donde el CBD está en una forma de dosis unitaria adecuada para administrar una dosis diaria de CBD en el intervalo de dosis de entre 5 a 200 mg.

Con mayor preferencia aún el THC y el CBD pueden administrarse por separado, secuencialmente o simultáneamente entre sí.

Un extracto de planta se define como un extracto a partir de un material de planta tal como lo describe la Guía para la industria Guía preliminar para los Productos Farmacéuticos Botánicos, agosto de 2000, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, del Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos de la Administración de Alimentos y Fármacos.

El material de planta se define como una planta o parte de planta (por ejemplo corteza, madera, hojas, tallos, raíces, flores, frutos, semillas, bayas o partes de ellas) así como también exudados.

Las sustancias farmacéuticas botánicas que se derivan de plantas de cannabis incluyen extractos primarios preparados mediante procesos tales como por ejemplo, maceración, percolación, extracción con solventes tales como alcoholes C1 a C5 (por ejemplo etanol), Norflurano (HFA134a), HFA227, dióxido de carbono líquido bajo presión y extracción mediante el uso de un gas caliente.

Un extracto primario puede purificarse más aún mediante extracción supercrítica o subcrítica, vaporización y cromatografía. Cuando se usan solventes tales como los enumerados anteriormente el extracto resultante puede contener material inespecífico soluble en lípidos. Este puede eliminarse mediante una variedad de procesos que incluyen la microfiltrado en frío, que implica el enfriamiento a -20°C seguido por filtración para eliminar el lastre ceroso, la extracción con dióxido de carbono líquido y mediante destilación.

Las sustancias farmacéuticas botánicas se formulan en productos farmacéuticos botánicos los que se definen en la Guía para la industria Guía preliminar para productos farmacéuticos botánicos, agosto de 2000, del Departamento de salud y servicios humanos de los Estados Unidos, del Centro para la evaluación e investigación de fármacos de la Administración de alimentos y fármacos como: "Un producto botánico que está destinado para usar como un fármaco; un producto farmacéutico que se prepara a partir de una sustancia farmacéutica botánica."

El término "enfermedad inflamatoria del intestino" se usa para describir enfermedades asociadas con la inflamación de intestino. Este incluye pero sin limitarse a: enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.

Preferentemente la enfermedad inflamatoria del intestino es la enfermedad de Crohn.

Alternativamente la enfermedad inflamatoria del intestino es colitis ulcerativa.

Ciertos aspectos de esta invención se describen más aún, en forma de ejemplo solamente.

Descripción específica

Recientemente, se han realizado ensayos clínicos en los cannabinoides, con el objetivo de probar la evidencia principalmente anecdótica de sus propiedades analgésicas y otras medicinales.

Un estudio ha encontrado que la combinación de tetrahidrocanabinol (THC) y canabidiol (CBD) en una relación aproximadamente igual es un analgésico eficaz en pacientes con dolor neuropático central (Berman y otros, 2004). Los extractos de plantas que contienen cannabinoides de *Cannabis sativa L.* que contienen ya sea THC o CBD se mezclaron en una relación 1:1 y se compararon con el placebo.

Se ha sugerido que puede haber una interacción entre los componentes cannabinoides en un extracto de planta de cannabis con otros componentes no cannabinoides en el extracto de planta.

Los componentes de los extractos de plantas THC y CBD usados en los siguientes ejemplos se describen en la Tabla 1 más abajo.

Tabla 1: Componentes de los extractos de planta THC y CBD

	extracto rico en THC (% p/p de extracto)	extracto rico en CBD (% p/p de extracto)
<u>Canabinoide primario/secundario :</u>		
Contenido de THC	63.0 - 78.0	2.0 - 6.5
Contenido de CBD	0.1 - 1.5	57.0 - 72.0
<u>Otros Canabinoides:</u>		
Canabigerol	1.0 - 2.0	0.8 - 6.5
Canabicromeno	0.8 - 2.2	3.0 - 6.5
Tetrahidrocanabid-ivarin	0.4 - 1.0	-
Ácido tetrahidrocanabin-olico	<2.0	-
Canabidivarina	-	1.0 - 2.0
Ácido canabidiolico	-	<2.0
<u>Terpenos:</u>		
Monoterpenos	0.7	0.4
Di/tri-terpenos	0.6	0.4
Sesquiterpenos	1.7	2.0

5 El "canabinoide primario" se define en la presente descripción como el canabinoide predominante en un solo extracto de planta que contiene canabinoide. En el caso de un extracto de planta a partir de una planta de cannabis cultivada para contener un alto contenido de THC el canabinoide primario es THC.

10 El "canabinoide secundario" se define en la presente descripción como el segundo canabinoide más predominante en un solo extracto de planta que contiene canabinoide. En el caso de un extracto de planta a partir de una planta de cannabis cultivada para contener un alto contenido de THC el canabinoide secundario generalmente es CBD.

15 Los "otros canabinoides" se definen en la presente descripción como todos los canabinoides restantes que están presentes en un extracto de planta de cannabis cuando se han tenido en cuenta los canabinoides primarios y secundarios. En el caso de un extracto de planta a partir de una planta de cannabis cultivada para contener un alto contenido de CBD los otros canabinoides incluyen canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), canabidivarina (CBDV) y ácido canabidiólico (CBDA).

20 Cabe señalar que en una planta de cannabis todos los canabinoides se producen de forma natural en su forma de ácido. Con el tiempo una vez que se extrae esta forma se descarboxila a su forma neutra. Para el propósito de este documento, cuando se hace referencia a un canabinoide se piensa ya sea en la forma neutra o ácida.

25 La fracción que no contiene canabinoide generalmente comprende terpenos; que generalmente representan aproximadamente 6% (p/p) del peso total del extracto y otros componentes derivados de la planta, que representan de 1-28% (p/p) del peso total del extracto. Los otros componentes derivados de la planta incluyen esteroides, triglicéridos, alcanos, escualeno, tocoferol y carotenoides.

Los intervalos y compuestos anteriores son a partir del análisis de un extracto de planta que contiene canabinoide que se extrajo a partir de una planta de cannabis mediante el uso de la técnica de extracción de CO₂ subcrítico como se describe en la patente GB2391865 del Reino Unido concedida a los solicitantes.

30 La solicitud de patente internacional WO 2002/32420 en el nombre de Delta-9-Pharma describe en la Tabla 1 la composición de extractos de planta de cannabis que se han extraído mediante el uso de otras técnicas. Otros componentes de la fracción que no contiene canabinoide se han identificado mediante el uso de técnicas de extracción de CO₂ supercrítico, extracción con etanol y con hexano. Estos incluyen: clorofila, flavonoides, glucósidos y alcaloides.

35 Otra técnica de extracción de la planta de cannabis es la extracción con gas caliente como se describe en la patente GB2376464 del Reino Unido concedida a los solicitantes.

Ejemplo 1

40 Se ha mostrado que el canabidiol (CBD) interactúa con el tetrahidrocanabinol (THC) en estudios de comportamiento, pero no se conoce si estos canabinoides interactúan in vivo en trastornos inflamatorios.

45 En este ejemplo, se usó el modelo TNBS (ácido trinitrobenzenosulfónico) de colitis para caracterizar los efectos del CBD solo, el THC solo y una combinación de CBD y THC (en dos relaciones diferentes) sobre la inflamación y la motilidad *in vitro* y los parámetros de secreción.

La colitis se provocó en ratas Wistar macho mediante la administración intracolónica de 6.7 mg de TNBS en 0.25 ml de

etanol al 25%. El grado de inflamación se cuantificó mediante el uso de una puntuación de daño macroscópico (MDS, escala de 0-13) y actividad mieloperoxidasa (MPO).

5 Mediante el uso de la técnica de la cámara de Ussing, se evaluaron las respuestas secretoras provocadas por la veratridina (un estimulante nervioso, 1×10^{-5} M) y se expresaron como el % de respuesta al carbacol (1×10^{-5} M).

Se usaron tiras longitudinales de músculo para los estudios de motilidad y se evaluaron las respuestas contráctiles al carbacol (1×10^{-8} - 3×10^{-5} M).

10 El CBD se usó a dosis de 5, 10, 15 y 20 mg/kg. El THC se usó a dosis de 5, 10 y 20 mg/kg. Adicionalmente se administró THC a dosis de 5 y 10 mg/kg en combinación con CBD a una dosis de 10mg/kg.

15 Las dosis se administraron por vía i.p., una vez al día comenzando 0.5 horas antes de la administración de TNBS y los animales (n=6-11 por grupo) se sacrificaron 72 horas después de la inducción de la colitis.

Resultados:

20 El uso de un modelo TNBS resulta en que los animales no tratados (control) muestran una respuesta contráctil y secretora significativamente deprimida, mientras que sus puntuaciones de puntuación de daño macroscópico (MDS) y actividad mieloperoxidasa (MPO) aumentan.

Tratamientos con CBD solo

25 La Tabla 2 muestra que el tratamiento con CBD a 10 mg/kg produjo una clara reducción en la MDS, pero esta no fue estadísticamente significativa.

Tabla 2: Efectos del canabidiol en el daño macroscópico

		Vehículo	CBD 5	CBD 10	CBD 15	CBD 20
MDS	Promedio	5.46	6.75	2.83	5.60	4.60
	SEM	0.85	1.65	1.01	0.68	1.40

30 La Tabla 3 muestra que el CBD redujo además la MPO en una manera dependiente de la dosis, pero el efecto no fue significativo.

Tabla 3: Efectos del canabidiol en la actividad mieloperoxidasa

		Vehículo	CBD 5	CBD 10	CBD 15	CBD 20
MPO		6.03	5.38	4.65	4.00	2.68
[ngHRP/mg proteína]	Promedio					
	SEM	0.75	1.15	0.99	1.51	0.38

Tratamientos con THC solo

35 La Tabla 4 muestra que la MDS se redujo por el THC a 10mg/kg, la relación dosis-respuesta de este canabinoide muestra un patrón en forma de campana.

Tabla 4: Efectos del tetrahidrocanabinol en el daño macroscópico

		Vehículo	THC 5	THC 10	THC 20
MDS	Promedio	6.00	6.50	2.67	4.67
	SEM	0.50	0.76	1.02	0.71

40 La Tabla 5 muestra que el THC a 10 y 20mg/kg redujo la infiltración de neutrófilos inducida por TNBS.

Tabla 5: Efectos del tetrahidrocanabinol en la actividad mieloperoxidasa

		Vehículo	THC 5	THC 10	THC 20
MPO [ngHRP/mg proteína]	Promedio	3.35	4.29	1.77	2.13
	SEM	0.38	0.44	0.12	0.23

45 Sin embargo el THC solo no afectó las respuestas secretoras a la estimulación del nervio, adicionalmente las respuestas al carbacol no aumentaron significativamente por el THC (datos no mostrados).

Tratamientos de combinación THC y CBD

Las Tablas 6 y 7 muestran que el tratamiento combinado de THC a 5 mg/kg y CBD a 10 mg/kg resultó en una reducción de la MDS y la MPO (4.2 ± 0.5 , 2.4 ± 0.3 , respectivamente, $P < 0.05$ v. THC5). El tratamiento con THC a 10 mg/kg y CBD a 10 mg/kg no afectó significativamente estos parámetros.

5

Tabla 6: Efectos del tetrahidrocanabinol en combinación con CBD en el daño macroscópico

		Vehículo	THC (5mg/kg) + CBD (10mg/kg)	THC (10mg/kg) + CBD (10mg/kg)
MDS	Promedio	6.00	4.17	3.50
	SEM	0.50	0.54	0.56

Tabla 7: Efectos del tetrahidrocanabinol en combinación con CBD en la actividad de la mieloperoxidasa

		Vehículo	THC (5mg/kg) + CBD (10mg/kg)	THC (10mg/kg) + CBD (10mg/kg)
MPO [ngHRP/mg proteína]	Promedio	3.35	2.44	2.62
	SEM	0.38	0.32	0.58

La Tabla 8 muestra que las respuestas secretoras a la estimulación del nervio cuando se trata con THC a 10 mg/kg y CBD a 10 mg/kg mejoran significativamente (62.8 ± 8.8 , $p < 0.05$ v. THC10, 30.3 ± 7.5 y vehículo, 24.4 ± 8.2).

Tabla 8: Efecto del tetrahidrocanabinol en combinación con CBD en la respuesta secretora de las preparaciones de mucosa-submucosa a la estimulación epitelial

		Vehículo	THC (5mg/kg) + CBD (10mg/kg)	THC (10mg/kg) + CBD (10mg/kg)
%respuesta al carbacol	Promedio	25.45	35.17	62.80
	SEM	8.17	6.11	8.02

15

La Tabla 9 muestra que las respuestas al carbacol aumentaron significativamente por el THC a 10 mg/kg y el CBD a 10 mg/kg ($P < 0.05$ v. vehículo).

Tabla 9: Efectos del tetrahidrocanabinol en combinación con CBD en la respuesta secretora de las preparaciones de mucosa-submucosa a la estimulación epitelial

		Vehículo	THC (5mg/kg) + CBD (10mg/kg)	THC (10mg/kg) + CBD (10mg/kg)
Carbacol ΔI_{sc} [$\mu A \cdot cm^{-2}$]	Promedio	103.8	151.3	141.6
	SEM	17.34	25.20	14.57

20

En conclusión, el THC reduce la MPO y la lesión del tejido en el modelo TNBS de colitis aguda y el CBD potencia los efectos de una dosis ineficaz de THC sobre estos parámetros. Además la combinación de los dos fármacos es beneficiosa en estudios funcionales.

25

Con el objetivo de demostrar más claramente la importancia de estos datos, la Tabla 10 más abajo compara los datos generados por el CBD a 10 mg/kg; el THC a 5 y 10 mg/kg; y la combinación de THC a 5 mg/kg y CBD a 10 mg/kg y THC a 10 mg/kg y CBD a 10 mg/kg.

30

Tabla 10

Artículo de prueba	MDS	MPO	Respuesta contráctil	Respuesta secretora
Vehículo	\bar{x} 6.0	\bar{x} 3.3	\bar{x} 25	\bar{x} 104
CBD (10 mg/kg)	2.83	4.65	N/A	N/A
THC (5 mg/kg)	6.5	4.29	N/A	N/A
THC (10 mg/kg)	2.67	1.77	N/A	N/A
THC (5 mg/kg) y CBD (10 mg/kg)	4.17	2.44	35.17	151.3
THC (10 mg/kg) y CBD (10 mg/kg)	3.15	2.62	62.8	141.6

La Tabla 10 demuestra que aunque se produce un efecto beneficioso sobre la MDS después del tratamiento con CBD solo el efecto sobre la MPO no es significativo, lo que significa que un tratamiento con CBD solo reducirá solamente la inflamación en relación a la puntuación de daño macroscópico y como tal no será tan eficaz.

35

El tratamiento con THC solo a 10 mg/kg demuestra una mejoría considerable a partir del control tanto en la MDS y la MPO. Sin embargo un régimen de tratamiento donde se proporciona THC a una dosis tan alta puede no ser adecuado para algunos pacientes.

5 Los datos generados para ambos grupos de combinación de THC y CBD demuestran una clara mejoría sobre el control en ambas pruebas inflamatorias; la MDS y la MPO. Adicionalmente proporcionan evidencia de que las respuestas contráctil y secretora muestran además mejoría sobre el control cuando se trata con las combinaciones.

10 Por lo tanto una opción de tratamiento que proporciona una combinación de THC y CBD puede ser una mejor alternativa que la de THC solo ya que se conoce además que el CBD es capaz de mejorar algunos de los efectos secundarios no deseados del THC.

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia):

15 Un estudio piloto doble a ciegas, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo para investigar el efecto del extracto de planta cannabis que contiene CBD en la enfermedad de Crohn.

20 Se llevó a cabo un estudio piloto de 13 semanas (una semana de línea basal, ocho semanas de tratamiento y cuatro semanas de seguimiento), multicéntrico, doble a ciegas, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad del extracto de planta cannabis que contiene CBD en sujetos con una exacerbación de la enfermedad de Crohn. Los sujetos elegibles entraron en un período de una semana de línea basal. Después los sujetos regresaron al centro para la aleatorización y la introducción de dosis. Su progreso se revisó después de dos semanas, cuatro semanas y ocho semanas de tratamiento. Las evaluaciones de seguimiento se realizaron por teléfono entre 7-10 días después de la octava semana y después de un período de cuatro semanas libre de tratamiento, cuando los sujetos regresaron al centro para las evaluaciones finales del estudio.

25 El objetivo primario del estudio fue comparar la eficacia del extracto de planta cannabis que contiene CBD con el placebo mediante el uso del cambio en la puntuación del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) a partir de la línea basal.

30 Los objetivos secundarios del estudio fueron:

- Examinar el cambio en la puntuación del CDAI a partir de la línea basal para el extracto de planta cannabis que contiene CBD y el placebo,
- 35 • Comparar la eficacia del extracto de planta cannabis que contiene CBD con el placebo mediante el uso del cambio a partir de la línea basal en:
 - Índice Harvey Bradshaw,
 - Proteína C reactiva (CRP);
 - 40 ○ Velocidad de sedimentación de eritrocitos (ESR);
 - Recuento de plaquetas;
 - Receptores de interleucina (IL)-2 circulante;
 - Cuestionario enfermedad inflamatoria del intestino (IBDQ) IL-6; y
 - Recuento de neutrófilos.
- 45 • Comparar el extracto de planta cannabis que contiene CBD con el placebo en el porcentaje de respondedores y sujetos en remisión al final del tratamiento;
- Evaluar la impresión global del paciente del cambio (PGIC) por el extracto de planta cannabis que contiene CBD en comparación con el placebo; y
- 50 • Evaluar la seguridad y la tolerabilidad del extracto de planta cannabis que contiene CBD en comparación con el placebo.

Método

55 Los sujetos elegibles tenían enfermedad de Crohn con inflamación activa del colon y/o íleon terminal y puntuaron entre 175 y 450 inclusive en el CDAI. Se excluyeron los sujetos que tenían síntomas de obstrucción intestinal que el investigador creyó que se debían a una estenosis fibrosa o hallazgos sugestivos de perforación intestinal. Además se excluyeron los sujetos que habían recibido agentes modificadores del TNF α en el plazo de dos meses antes de la administración del fármaco del estudio.

60 El producto medicinal en investigación (IMP) se presentó en un formato de dosificación sólida. Cada pastilla contiene 20 mg de CBD y no más de 1.3 mg de THC. La dosis máxima permitida del IMP fue de 10 pastillas por vía oral en un período de 24 horas (200 mg de CBD). Se tomaron hasta cinco pastillas por la mañana y por la noche antes de la comida con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre las dosis. Los sujetos siguieron un ajuste gradual de su dosis óptima basado en la eficacia, la tolerabilidad y la dosis máxima permitida. El placebo, producido para que coincida con el sabor, el olor y el aspecto de la formulación activa pero que no contiene componentes activos, se presentó como

pastillas de 1000 mg. Se administraron cinco pastillas por vía oral dos veces al día antes de la comida.

A lo largo del estudio, el investigador pudo prescribir cualquier medicamento concomitante o tratamientos que se consideraron necesarios para proporcionar la asistencia adecuada.

El extracto de planta cannabis que contiene CBD pudo prescribirse como una terapia complementaria a las terapias existentes con aminosalicilato, corticosteroides (que incluyen preparaciones inhaladas y tópicos) o inmunosupresores.

No se consideró éticamente aceptable retirar el medicamento existente para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, sin embargo, cualquiera de estos medicamentos debió permanecer estable por dos semanas (aminosalicilatos y corticosteroides) y por cuatro semanas (inmunosupresores) antes de la administración del IMP y por la duración del estudio. Los sujetos no pudieron comenzar el tratamiento con estos medicamentos o fórmulas nutricionales durante el estudio pero se les permitió usar o iniciar el tratamiento con cremas, ungüentos e inhaladores que contienen corticosteroides.

Índice de actividad en la enfermedad de Crohn (CDAI)

La actividad de la enfermedad de Crohn se evaluó en las visitas 2, 3, 4, 5/retirada y 6 mediante el uso del CDAI. Este índice comprende ocho elementos que proporcionan una puntuación de calificación global de la actividad de la enfermedad calculada a partir de la información registrada en los registros de los sujetos en los siete días anteriores a cada visita y luego del examen clínico del investigador en cada visita. El número de complicaciones que se presumen relacionadas con la enfermedad de Crohn se puntuó además si estuvieron presentes durante el examen o a partir de los síntomas informados por el sujeto. La determinación de la puntuación final del CDAI implicó la medición del hematocrito y el peso corporal y la multiplicación de cada puntuación de los ocho elementos por factores de ponderación individuales. Un sujeto se definió clínicamente como un 'respondedor' si el CDAI cayó en 70 o más y se definió como en "remisión clínica" si hubo una reducción a menos de 150 en el CDAI.

Índice Harvey Bradshaw

La actividad de la enfermedad se evaluó en las visitas 2, 3, 4, 5/retirada y 6 mediante el uso del Índice de Harvey Bradshaw donde los sujetos calificaron su bienestar general, el dolor abdominal y el número de deposiciones líquidas por día en las 24 horas previas. Esta información se obtuvo a partir de los registros diarios del sujeto.

Durante cada visita, el investigador examinó la presencia de una masa abdominal en el sujeto, que se calificó en una escala de cuatro puntos. Las complicaciones de la enfermedad de Crohn se puntuaron (una por elemento) si estuvieron presentes durante el examen. Se registraron los componentes del índice de Harvey Bradshaw.

La Prueba de Recordatorio Selectivo (SRT)

El sujeto completó la SRT en la línea basal (visita 2) y en la finalización o retirada del estudio (Visita 5) como una medida del deterioro de la memoria.

Proteína C reactiva (CRP), velocidad de sedimentación de eritrocitos (ESR) y recuento de plaquetas

Los marcadores de laboratorio de la inflamación CRP, ESR y recuento de plaquetas se determinaron a partir de muestras de plasma obtenidas en las visitas 2, 3, 4, 5/retirada y 6 y se analizaron por Pivotal (sólo la CRP y el recuento de plaquetas). La ESR se analizó por el personal del sitio o por un laboratorio local, según lo adecuado.

Niveles en plasma del receptor de IL-2 e IL-6

Las muestras de plasma se recolectaron a partir de los sujetos en las visitas 2, 4, 5/retirada y 6 y se enviaron congeladas a Pivotal para el análisis de los niveles circulantes del receptor de IL-2 y de IL-6 solubles.

Cuestionario de la enfermedad inflamatoria del intestino (IBDQ)

En las visitas 2, 5/retirada y 6, los sujetos completaron el IBDQ, un cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud de la enfermedad específica que comprende 32 preguntas divididas en cuatro dimensiones de la siguiente manera: función intestinal (10 preguntas), síntomas sistémicos (5 preguntas), función social (5 preguntas) y función emocional (12 preguntas).

Cada pregunta se califica en una escala de siete puntos donde 1 representa la peor función y 7 representa la mejor función. Por lo tanto, la puntuación mínima (peor) es 32 y la puntuación máxima (mejor) es 224 (70 para la dimensión de la función intestinal; 35 para la dimensión de los síntomas sistémicos; 35 para la dimensión de la función social; 84 para la dimensión de la función emocional). Así, cuanto más alta sea la puntuación, mejor es el estado funcional del sujeto. Se ha mostrado que el IBDQ se correlaciona bien con la actividad de la enfermedad.

Impresión global del cambio (PGIC) del paciente

5 El sujeto dio su impresión del cambio general en su afección durante el estudio en las visitas 5/retirada y 6 mediante el uso de la siguiente escala; 1 = muy mejorado, 2 = mejorado, 3 = mínimamente mejorado, 4 = sin cambios, 5 = mínimamente peor, 6 = peor, 7 = mucho peor.

Registro diario de los síntomas

10 Se les entregó a los sujetos un registro diario para completarlo a lo largo del estudio para la evaluación del bienestar general (puntuado como 0 = generalmente bien, 1 = ligeramente mal, 2 = mal, 3 = muy mal, 4 = terrible), el número de acciones intestinales por día y la proporción de líquido o deposiciones muy blandas, el uso de antidiarreicos, dolor abdominal/calambres (calificados como 0 = ninguno, 1 = suave, 2 = moderado, 3 = severo) y la temperatura oral. El registro se completó a la misma hora cada día.

15 En las visitas 2, 3, 4, 5/retirada y 6, la información del registro de los siete días previos (si está disponible en la retirada) se usó para calcular la puntuación del CDAI. La dosificación del IMP del sujeto se registró en el registro diario.

Además se probaron los siguientes parámetros de laboratorio clínico:

- 20
- Hematología - glóbulos rojos (RBC), hemoglobina, hematocrito, volumen celular medio (MCV), plaquetas y glóbulos blancos (WBC) con automatizado diferencial. En el caso de un recuento sanguíneo muy anormal, se examinó una película de sangre.
 - Bioquímica - sodio, potasio, urea, creatinina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, aspartato transferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma glutamil transferasa (GGT), albúmina, proteína total y calcio.
- 25
- Análisis de orina - el investigador realizó el análisis de laboratorio de rutina stix de los siguientes parámetros: pH, sangre, proteínas, glucosa y nitritos. Los Laboratorios Pivotal realizaron la microscopía de las muestras de orina con resultados de laboratorio stix anormales.

Resultados:

30 De los ocho sujetos que completaron el estudio, todos menos uno (que recibió placebo) informaron de una mejoría en la enfermedad de Crohn según lo determinado mediante la disminución de la puntuación del CDAI a partir de la línea basal como se muestra en la Tabla 11 más abajo.

Tabla 11: Sumario de los resultados de los CDAI individuales

Sujeto	IMP	Puntuación total del CDAI - línea basal	Puntuación total del CDAI - tratamiento final/retirada	Cambio en la puntuación del CDAI (y %)
102	CBD-CPE*	197	166	-31 (-16)
107	CBD-CPE	244.6	46	-198.6 (-81)
117	CBD-CPE	321.5	213.54	-107.96 (-34)
118	CBD-CPE	356	297.8	-58.2 (-16)
105	Placebo	246.1	180.1	-66 (-27)
106	Placebo	203	160.9	-42.1 (-21)
122	Placebo	252	239.1	-12.9 (-5)
125	Placebo	238	330.7	92.7 (39)

* CBD-CPE - extracto de planta que contiene CBD

La reducción promedio en la puntuación del CDAI a partir de la línea basal en los cuatro participantes que tomaron extracto de planta que contiene CBD fue 98.94 puntos o 36.8%, mientras que para el placebo fue sólo 28.3 o 3.5%.

40 Esto demuestra un patrón muy claro de mejoría en los sujetos que recibieron el extracto de planta que contiene CBD sobre aquellos que tomaron placebo.

Reivindicaciones

- 5
1. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocanabinol (THC) y canabidiol (CBD) para usar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino, en donde la relación de THC a CBD (p/p) es 2:1 a 1:2, y en donde el CBD está en una forma de dosis unitaria adecuada para administrar una dosis diaria de CBD en el intervalo de dosis de entre 5 a 200 mg.
- 10
2. Una combinación de THC y CBD para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad inflamatoria del intestino es la enfermedad de Crohn.
 3. Una combinación de THC y CBD para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad inflamatoria del intestino es colitis ulcerativa.
- 15
4. Una combinación de THC y CBD para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el THC y CBD se administran por separado, secuencialmente o simultáneamente uno al otro.