

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 229**

51 Int. Cl.:

A61P 19/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2005** **PCT/GB2005/002233**
87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2005** **WO05120478**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2005** **E 05749393 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019** **EP 1765314**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la enfermedad y los síntomas en la artritis reumatoide**

30 Prioridad:

08.06.2004 GB 0412753

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.12.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ROBSON, P. y
GUY, G.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 735 229 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

Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la enfermedad y los síntomas en la artritis reumatoide

La presente invención se refiere al uso de una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para usar como un tratamiento modificador de la enfermedad de la artritis reumatoide.

5 Los cannabinoides se encuentran en una proporción de 1:1 y la dosis tomada por el paciente está en el rango de 5 a 25 mg de cada cannabinoide por día. Los cannabinoides se administran por vía sublingual o bucal.

Antecedentes de la invención

10 La artritis es una condición dolorosa de las articulaciones. Existen diferentes tipos de enfermedades, pero todas causan dolor e inflamación de las articulaciones y con frecuencia son de naturaleza degenerativa. Algunos de los tipos más comunes de artritis son la artrosis y la artritis reumatoide.

15 La osteoartritis es una enfermedad que afecta a las articulaciones de aproximadamente 8 de cada 10 personas mayores de 50 años. La osteoartritis es causada por el cartílago de las articulaciones que se vuelve delgado y desigual con el tiempo y, en algunos casos, puede desgastarse por completo. Además del desgaste de las articulaciones, la cápsula articular puede volverse más gruesa y, en consecuencia, hay un aumento en la cantidad de líquido sinovial que se genera. Esto a su vez hace que la articulación se hinche. Los espolones óseos también pueden crecer en el área afectada y causar inflamación en los tejidos afectados. La osteoartritis puede afectar a todas las articulaciones del cuerpo, pero se encuentra más comúnmente en los dedos, rodillas, caderas y columna vertebral.

20 La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica, que puede afectar a todo el cuerpo y es una de las formas más comunes de artritis. Se caracteriza por la inflamación de las membranas que recubren una articulación, lo que a su vez causa dolor, rigidez, calor, enrojecimiento e hinchazón en la zona. Las pequeñas articulaciones de los dedos y las manos son las más afectadas, pero la afección puede extenderse e involucrar las muñecas, los codos, los hombros y otras articulaciones. El revestimiento de la articulación inflamada también puede invadir y dañar el hueso y el cartílago cuando las células inflamatorias liberan enzimas que son capaces de digerir el hueso y el cartílago. La articulación inflamada puede perder su forma y alineación, lo que resulta en dolor y pérdida de movimiento. Es típicamente crónica y puede estallar a intervalos.

25 Además del dolor y la inflamación experimentados en las articulaciones afectadas, la artritis reumatoide puede causar pérdida de apetito y peso, letargo, dolor en los músculos y tendones, fiebre, bultos debajo de la piel (nódulos reumatoides) e inflamación severa de los ojos. Existen muchas complicaciones, como anemia, pericarditis, vasculitis y el fenómeno de Raynaud.

30 La causa de la artritis reumatoide aún no se conoce. Sin embargo, se sabe que la artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune. El sistema inmunológico natural del cuerpo no funciona como debería, lo que provoca que el sistema inmunitario ataque el tejido articular sano y provoque inflamación y daño articular posterior. La enfermedad podría desencadenarse por una infección en algunas personas que tienen una tendencia hereditaria a la enfermedad que incita al sistema inmunitario a formar agregados dañinos de complejos inmunitarios de antígenos y anticuerpos.

35 Al inicio de la enfermedad, las personas pueden notar fatiga general, inflamación, rigidez y dolor. El dolor y la hinchazón pueden ocurrir en las mismas articulaciones en ambos lados del cuerpo y generalmente comienzan en las manos o los pies. La artritis reumatoide afecta la muñeca y muchas de las articulaciones de la mano, pero generalmente no las articulaciones que están más cerca de las uñas (excepto el pulgar). La artritis reumatoide también puede afectar los codos, los hombros, el cuello, las rodillas, las caderas y los tobillos. Tiende a persistir durante períodos prolongados de tiempo, y con el tiempo, las articulaciones inflamadas pueden dañarse.

40 El tratamiento de la artritis reumatoide se limita al control de la inflamación y al alivio del dolor mediante el descanso, la colocación de una férula en la articulación inflamada, la fisioterapia y el uso de fármacos antiinflamatorios y analgésicos. Los métodos de tratamiento se centran en aliviar el dolor, reducir la inflamación, detener o ralentizar el daño articular y mejorar el bienestar del paciente.

Los medicamentos actuales que se proporcionan a los pacientes con artritis reumatoide se pueden dividir en dos grupos;

50 1. Medicamentos sintomáticos, como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) y aspirina, analgésicos y corticosteroides. Estos medicamentos ayudan a reducir el dolor, la rigidez y la hinchazón de las articulaciones. Los medicamentos sintomáticos se pueden usar en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

55 2. Los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) incluyen dosis bajas de metotrexato, leflunomida, D-penicilamina, sulfasalazina, terapia con oro, minociclina, azatioprina, hidroxiquina (y otros antimaláricos), ciclosporina y agentes biológicos.

Además de la terapia con medicamentos, el tratamiento a menudo implica una combinación de ejercicio, descanso, protección de las articulaciones y terapia física y ocupacional. La cirugía puede ser una opción para las articulaciones que están severamente dañadas y dolorosas. Un equilibrio entre el descanso y el ejercicio puede ayudar a conservar energía y mantener un rango de movimiento y uso de las articulaciones.

- 5 El uso del cannabis como medicamento se conoce desde hace mucho tiempo y durante el siglo XIX se recomendaron preparaciones de cannabis como un sedante hipnótico que era útil para el tratamiento de la histeria, el delirio, la epilepsia, el insomnio nervioso, la migraña, el dolor y la dismenorrea.

Hasta hace poco tiempo, la administración de cannabis a un paciente solo podía lograrse mediante la preparación del cannabis por decocción en etanol, que luego podía tragarse o el paciente inhalaba los vapores de cannabis fumando el material vegetal seco. Métodos recientes han intentado encontrar nuevas formas de administrar cannabinoides a un paciente, incluyendo aquellos que evitan el estómago y el efecto de primer paso asociado del hígado que puede eliminar hasta el 90% de la dosis ingerida activa y evitar que el paciente tenga que inhalar alquitranes no saludables y carcinógenos asociados en sus pulmones.

15 Dichas formas de dosificación incluyen administrar los cannabinoides a la mucosa sublingual o bucal, la inhalación de un vapor de cannabinoides mediante vaporización o nebulización, enemas o formas de dosificación sólidas como geles, cápsulas, tabletas, pastillas y pastillas.

En 1988 se realizó un estudio para determinar la actividad analgésica y antiinflamatoria de varios cannabinoides y precursores de cannabinoides. Se encontró que la administración oral de CBD es la más efectiva para la inhibición del retorcimiento inducido por PBQ en ratones. Se encontró que el THC y el CBN son los menos efectivos para reducir la analgesia y la inflamación (Formukong et al., 1988)

Holdcroft et al. han demostrado que los cannabinoides pueden tener propiedades analgésicas y posiblemente antiinflamatorias. La administración de 50 mg de THC a un paciente con fiebre mediterránea resultó en una reducción altamente significativa en la cantidad de analgesia que el paciente requirió (Holdcroft et al., 1997a).

25 Una publicación subsiguiente de los mismos autores examinó la administración oral de aceite de cannabis. Las cápsulas que contenían un 5.75% de THC, un 4.73% de CBD y un 2.42% de CBN se administraron a un paciente con fiebre mediterránea familiar. Durante las 3 semanas de tratamiento activo, hubo una disminución en la cantidad de medicación de alivio (morfina) requerida por el paciente (Holdcroft et al., 1997b). No hubo cambios en los marcadores inflamatorios medidos.

30 Anteriormente se ha demostrado por Feldmann et al. (Solicitud de patente internacional WO 99/52524) que el CBD puro se puede usar para tratar enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide o la enfermedad de Crohn. Las enfermedades inflamatorias implican una interacción compleja entre varios componentes como las interleucinas, el TNF- α y el óxido nítrico. Los datos presentados por Feldmann et al. describe la inhibición de la producción de TNF- α y óxido nítrico por el CBD. También se demostró que este cannabinoide suprime la artritis en un modelo de artritis inducida por colágeno en ratones. Además, Malfait et al (2000) describieron el uso de CBD en un modelo de artritis de ratón.

35 Klein (Klein, 1998) realizó una revisión considerable de estos artículos sobre los efectos de la modulación inmune de los componentes del cannabis.

40 El uso de diferentes proporciones de cannabinoides como THC o CBD o sus variantes de propilo, tetrahidrocannabinovarina (THCV) y cannabidivarina (CBDV), en el tratamiento de diferentes enfermedades y afecciones, ha sido descrito previamente por el solicitante en su solicitud de patente del Reino Unido GB2377633.

Se informó que las proporciones específicas de THC y CBD o THCV y CBDV han sido útiles en el tratamiento o manejo de enfermedades específicas o afecciones médicas. La siguiente tabla detalla algunas de estas áreas.

Área del grupo de productos	Proporción THC: CBD	Objetivo terapéutico
Alto THC	>95:5	Dolor de cáncer; Migraña; Estimulación del apetito.
Proporción uniforme	50:50	Esclerosis múltiple; Lesión de la médula espinal; Neuropatía periférica; Dolor neurogénico.
Amplia proporción CBD	<25:75	Artritis Reumatoide; Enfermedad inflamatoria intestinal.
Alto CBD	<5:95	Trastornos psicóticos (esquizofrenia); Epilepsia; Trastornos del movimiento; Accidente cerebrovascular;

Lesión craneal; Modificación de la enfermedad en la artritis reumatoide y otras afecciones inflamatorias; Supresión del apetito.

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

5 Una desventaja importante de las terapias farmacológicas actualmente disponibles para tratar la artritis es que el paciente a menudo tiene que tomar una combinación de medicamentos para tratar los síntomas de la enfermedad, como el dolor y la inflamación asociada, y al mismo tiempo, el paciente tiene que tomar un medicamento para modificar la enfermedad.

En la actualidad no se conocen medicamentos para tratar los síntomas de dolor e inflamación y, al mismo tiempo, actúen como medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

10 Sorprendentemente, se ha encontrado que el uso de un extracto de medicina a base de cannabis que contiene aproximadamente cantidades iguales de los cannabinoides delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) puede usarse tanto para modificar la enfermedad de la artritis reumatoide como para tratar los síntomas de dolor e inflamación causados por la enfermedad.

15 Un beneficio importante del uso de la medicación descrita en la presente invención es que tanto la enfermedad como los síntomas de la enfermedad pueden tratarse con la misma medicación. Esto, a su vez, tiene numerosos beneficios que incluyen un mayor grado de flexibilidad para el paciente, ya que tendrán que adherirse a un régimen de medicamentos menos estricto, es probable que el paciente experimente menos efectos secundarios, ya que habrá menos interacción potencialmente dañina entre las terapias con medicamentos combinados.

Resumen de la invención

20 De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, se proporciona una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para uso como tratamiento modificador de la enfermedad de la artritis reumatoide en la que la proporción de CBD:THC es sustancialmente de 1:1, y en la que la dosis tomada por un paciente está en el rango de 5 a 25 mg de cada cannabinoide por día por vía sublingual o bucal.

25 Preferiblemente, el uso de la combinación de cannabinoides comprende además el tratamiento de uno o más de los síntomas de la artritis reumatoide. Más preferiblemente, estos síntomas incluyen dolor, inflamación o mejoría en la calidad del sueño.

Preferiblemente, la proporción de CBD:THC es de 0.93:1.

30 Preferiblemente, la combinación de cannabinoides se envasa para su suministro por vía sublingual o bucal, preferiblemente como un aerosol sublingual o bucal. Ventajosamente, la formulación farmacéutica comprende además uno o más solventes portadores. Preferiblemente, los solventes portadores son etanol y/o propilenglicol. Más preferiblemente, la proporción de etanol a propilenglicol está entre 4:1 y 1: 4. Más preferiblemente aún la proporción es 1:1.

35 Favorablemente, la dosis está formulada de tal manera que un paciente puede ajustar su dosis. Los intervalos de dosis están preferiblemente en el intervalo de entre 5 y 25 mg de cada cannabinoide, más preferiblemente en el intervalo de 10 a 20 mg de cada cannabinoide, preferiblemente en el intervalo de 12 a 14 mg de cada cannabinoide, más preferiblemente todavía en el intervalo de 12,5 a 13,5 mg de cada cannabinoide.

40 La administración de una combinación de cannabinoides tales como THC y CBD se podría administrar a un paciente ya sea al mismo tiempo, en la que los cannabinoides estarían contenidos en la misma formulación. Los cannabinoides también podrían administrarse en momentos separados, por ejemplo; una formulación que contenga CBD podría administrarse a un paciente en un tiempo determinado antes de una formulación que contenga THC para mejorar algunos de los efectos secundarios del THC, cuyo CBD se sabe que mejora o viceversa. Los dos cannabinoides también podrían administrarse consecutivamente a un paciente si fuera necesario.

45 Preferiblemente, la invención proporciona una combinación de cannabinoides, que están presentes como uno o más extractos de medicina a base de cannabis (CBME/s). En una realización, los CBME/s se producen por extracción con CO₂ supercrítico o subcrítico. En una realización adicional, los CBME/s se producen por extracción de material vegetal mediante volatilización con un gas calentado. Preferiblemente, los CBME/s contienen todos los cannabinoides naturales en el material vegetal.

Alternativamente, se pueden usar aislamientos sintéticos o altamente purificados de los cannabinoides.

Descripción específica

Se preparó un extracto de medicina a base de cannabis (CBME) como se describe en el Ejemplo 1 y contenía cantidades aproximadamente iguales de los cannabinoides THC y CBD y se administró a pacientes con artritis reumatoide crónica con dolor como condición secundaria. La administración de esta combinación de cannabinoides posiblemente podría reducir el dolor y la inflamación causados por la artritis reumatoide, pero inesperadamente el extracto de medicina a base de cannabis que contiene cantidades aproximadamente iguales de THC y CBD también produjo un efecto modificador de la enfermedad en los pacientes con artritis reumatoide.

Las características de la invención se ilustran además con referencia a los siguientes ejemplos junto con las figuras adjuntas en las que:

La figura 1 muestra un perfil cromatográfico de HPLC de un extracto de medicamento a base de cannabis que contiene CBD (CBME).

La figura 2 muestra un perfil cromatográfico de HPLC de un extracto de medicina a base de cannabis que contiene THC (CBME).

La figura 3 muestra un perfil cromatográfico de HPLC de un extracto de medicina a base de cannabis (CBNE) que contiene cantidades sustancialmente iguales de CBD y THC.

Ejemplo 1:

Preparación de extractos de medicamentos a base de cannabis (CBME).

El cannabis medicinal se produjo y preparó con referencia al método descrito en el documento WO 02/064109 (Ejemplo 15). El material vegetal resultante se procesó como se describe en el diagrama de flujo a continuación. Se describe el proceso de fabricación de un extracto de cannabis a base de cannabis con alto contenido de THC o alto CBD.

Cannabis medicinal (THC alto o CBD alto) ↓ Troceado a predominantemente a 2-3mm ↓ Calentamiento a 100-150°C durante un tiempo suficiente para descarboxilar la forma ácida de los cannabinoides para producir cannabinoides neutros ↓ Extracción con un volumen específico de dióxido de carbono líquido durante 6 a 8 horas ↓ Eliminación de CO₂ por despresurización para recuperar el extracto crudo ↓ Acondicionamiento al frío seguido de enfriamiento (-20°C/48h) para precipitar ceras no deseadas ↓ Eliminación del material céreo no deseado mediante filtración en frío ↓ Eliminación del etanol del filtrado mediante evaporación de película delgada a presión reducida

El extracto resultante se conoce como un extracto de medicamento medicinal a base de cannabis y también se clasifica como una sustancia botánica de medicamentos de acuerdo con la Guía de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para Productos Farmacéuticos Botánicos de la Industria.

La cantidad de cannabinoide en el CBME se puede evaluar con precisión por medio de una HPLC con referencia al método descrito en el documento WO 02/064109 (Ejemplo 16).

En la figura 1 se muestra un ejemplo de un cromatograma de HPLC de un CBME que contiene CBD producido usando una planta de cannabis medicinal de alto CBD extraído con CO₂. En la figura 2 se muestra un ejemplo de un cromatograma de HPLC de un CBME que contiene THC producido con una planta de cannabis medicinal de alto THC extraído con CO₂. En la figura 3 se muestra un ejemplo de un cromatograma de HPLC que contiene las proporciones relevantes de CBME de THC y CBD.

La invención se ha ejemplificado con referencia a THC y CBD, pero para un experto en el arte es claro que las similitudes farmacológicas entre THC y THCV y CBD y CBDV son tales que podrían producirse resultados similares usando los cannabinoides THCV y CBDV en lugar o además de THC y CBD.

Ejemplo 2:

Evaluación de la eficacia de un extracto de medicina a base de cannabis mediante un ensayo clínico en pacientes humanos con artritis reumatoide.

Se realizó un estudio de siete semanas, multicéntrico, aleatorizado y en grupos paralelos para evaluar la eficacia de un extracto de medicamento a base de cannabis para el dolor en la artritis reumatoide. El extracto de medicina a base de cannabis contenía delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) a una concentración de 27 mg/ml y cannabidiol (CBD) a una concentración de 25 mg/ml en etanol: propilenglicol (50:50) excipiente. El extracto de medicina a base de cannabis se presentó en un aerosol de acción de bomba donde cada activación libera 100 µl de aerosol, que contiene THC (2.7 mg) y CDB (2.5 mg).

Los sujetos en el estudio fueron aleatorizados por igual a un extracto de medicina a base de cannabis o un placebo. El placebo se igualó en la apariencia, el olor y el sabor a la formulación activa, pero no contenía componentes activos, en etanol: propilenglicol (50:50) excipiente. Nuevamente, el placebo se presentó en un aerosol de acción de bomba donde cada activación entrega 100 µl de aerosol.

Los pacientes fueron evaluados para determinar la elegibilidad en la visita 1 y se tomaron evaluaciones de referencia en este momento. Los pacientes regresaron 2 semanas después a la visita 2, momento en el que fueron asignados al azar a uno de los dos grupos. La medicación del estudio se administró solo como una dosis nocturna y se pidió a los pacientes que ajustaran su dosis hasta que obtuvieran una eficacia óptima.

- 5 Después de 2 semanas de titulación del medicamento, los pacientes regresaron para la visita 3, en este punto, el paciente confirmó la dosis que debían tomar durante las 3 semanas restantes del estudio.

La dosis de medicación que tomó cada paciente varió, pero estuvo en el rango de 5 a 25 mg cada uno de THC y CBD, y la mayoría de los pacientes recibió entre 10 y 20 mg cada uno de THC y CBD. La dosis promedio que cada paciente valoró fue de 13.5 mg de THC y 12.5 mg de CDB.

- 10 Después de 5 semanas con la medicación del estudio, los pacientes regresaron a la visita 4. Todas las evaluaciones iniciales se repitieron en esta etapa.

Las evaluaciones de eficacia se consideraron como parte del estudio. Las autoevaluaciones de las tarjetas del diario fueron registradas por cada paciente diariamente para el dolor matutino en reposo y en movimiento, la rigidez matutina y la calidad del sueño. Los cuestionarios de McGill de forma corta se completaron en las visitas 1 y 4 para comparar los cambios en la intensidad del dolor, la intensidad del dolor en la actualidad, el dolor en la actualidad y la impresión global de cambio.

- 15

Se calculó un puntaje de actividad de la enfermedad en las visitas 1 y 4 a partir de un recuento de 28 articulaciones, tasa de sedimentación globular y puntaje de actividad de la enfermedad global.

- 20 Las evaluaciones del uso de analgesia de alivio, eventos adversos, química sanguínea y signos vitales se registraron en las visitas 1 y 4 para considerar cualquier cambio.

Resultados:

Algunos de los datos recopilados de este estudio se describen a continuación.

- 25 Comparación del dolor matutino en reposo en pacientes con artritis reumatoide cuando se administra un extracto de medicamento a base de cannabis que contiene THC a una concentración de 27 mg/ml y CBD a una concentración de 25 mg/ml

La eficacia de un extracto de medicina a base de cannabis se evaluó como se describió anteriormente y el grado de dolor matutino en reposo se registró diariamente mediante una autoevaluación. Los datos fueron recopilados y se realizó un análisis estadístico. Los pacientes evaluaron el dolor matutino en reposo en una escala de 0 (sin dolor) a 10 (dolor extremadamente intenso). Las tablas 1 y 2 ilustran los resultados.

- 30 Tabla 1:

		THC:CBD (27mg/ml:25mg/ml) (N=31)	Placebo (N=27)
Referencia	Media	5.5	5.6
	Desviación estándar	1.8	1.6
	Mínimo	2	3
	Mediano	5.3	5.3
	Máximo	10	9
Semana 1	Media	4.6	5.2
	Desviación estándar	1.6	1.6
	Mínimo	1	3
	Mediano	4.6	4.9
	Máximo	9	9
Semana 1 - cambio desde la referencia	Media	-0.9	-0.4
	Desviación estándar	1.1	1.0
	Mínimo	-5	-3

	Mediano	-0.6	-0.4
	Máximo	1	2
Semana 2	Media	3.7	4.3
	Desviación estándar	1.9	1.9
	Mínimo	1	1
	Mediano	3.7	4.2
	Máximo	9	10
Semana 2 - cambio desde la referencia	Media	-1.7	-1.1
	Desviación estándar	1.8	1.6
	Mínimo	-6	-5
	Mediano	-1.3	-0.8
	Máximo	1	2
Semana 3	Media	3.7	4.4
	Desviación estándar	1.8	1.7
	Mínimo	0	0
	Mediano	3.6	4.3
	Máximo	8	8
Semana 3 – cambio desde la referencia	Media	-1.8	-1.1
	Desviación estándar	1.8	1.7
	Mínimo	-7	-5
	Mediano	-1.3	-0.8
	Máximo	0	2
Semana 4	Media	3.5	4.4
	Desviación estándar	1.8	1.9
	Mínimo	0	1
	Mediano	3.3	4.4
	Máximo	9	8
Semana 4 – cambio desde la referencia	Media	-2.0	-1.0
	Desviación estándar	1.9	1.7
	Mínimo	-7	-5
	Mediano	-1.6	-0.8
	Máximo	1	3
Semana 5	Media	3.4	4.3
	Desviación estándar	1.8	1.9
	Mínimo	0	0
	Mediano	3.1	4.3

	Máximo	8	8
Semana 5 – cambio desde la referencia	Media	-2.0	-1.1
	Desviación estándar	2.0	1.9
	Mínimo	-7	-5
	Mediano	-1.8	-1.0
	Máximo	1	2
Semana 6	Media	3.6	4.6
	Desviación estándar	1.7	0.5
	Mínimo	2	4
	Mediano	3.0	4.9
	Máximo	6	5
Semana 6 – cambio desde la referencia	Media	-2.3	-0.2
	Desviación estándar	0.9	1.3
	Mínimo	-3	-2
	Mediano	-2.0	0.5
	Máximo	-2	1
Punto final	Media	3.5	4.7
	Desviación estándar	1.7	2.1
	Mínimo	0	0
	Mediano	3.1	4.1
	Máximo	8	9
Punto Final – cambio desde la referencia	Media	-2.0	-0.9
	Desviación estándar	1.9	1.7
	Mínimo	-7	-5
	Mediano	-1.5	-0.7
	Máximo	1	2

El análisis estadístico de estos datos se muestra en la tabla 2.

Tabla 2:

THC:CBD (27mg/ml: 25mg/ml)		Placebo				
Media LS	s.e.	Media LS	s.e.	Diferencia	95% CI	valor-p
-2.01	0.30	-0.87	0.32	-1.13	[-2.02, -0.25]	0.013

- 5 La cifra media de LS es el cambio medio con respecto a la puntuación ajustada de referencia, una diferencia negativa indica un beneficio.

Las tablas 1 y 2 demuestran que la administración de THC: CBD (27 mg/ml: 25 mg/ml) a pacientes que sufren dolor en la artritis reumatoide produce una reducción estadísticamente significativa del dolor matutino en reposo en comparación con el placebo.

5 Comparación de la calidad del sueño en pacientes con artritis reumatoide cuando se administra un extracto de medicamento a base de cannabis que contiene THC a una concentración de 27 mg/ml y CBD a una concentración de 25 mg/ml

10 La eficacia de un extracto de medicamento a base de cannabis se evaluó como se describe anteriormente y la calidad del sueño que experimenta el paciente se registró por autoevaluación a diario. Los datos fueron recopilados y se realizó un análisis estadístico. Los pacientes evaluaron la calidad del sueño en una escala de 0 (muy buena) a 10 (muy mala). Las tablas 3 y 4 ilustran los resultados.

Tabla 3:

		THC:CBD (27mg/ml:25mg/ml) (N=31)	Placebo (N=27)
Referencia	Media	5.7	5.8
	Desviación estándar	1.9	1.8
	Mínimo	2	
	Mediano	5.5	6.0
	Máximo	10	10
Semana 1	Media	4.7	5.3
	Desviación estándar	1.8	1.8
	Mínimo	2	2
	Mediano	4.9	5.4
	Máximo	8	10
Semana 1 – cambio desde la referencia	Media	-1.0	-0.5
	Desviación estándar	1.7	1.1
	Mínimo	-6	-3
	Mediano	-0.9	-0.3
	Máximo	2	2
Semana 2	Media	3.6	4.6
	Desviación estándar	2.1	1.7
	Mínimo	0	2
	Mediano	3.5	4.4
	Máximo	10	9
Semana 2 – cambio desde la referencia	Media	-2.1	-1.1
	Desviación estándar	2.0	1.9
	Mínimo	-8	-7
	Mediano	-1.7	-0.8
	Máximo	1	2
Semana 3	Media	3.8	4.4
	Desviación estándar	2.2	1.9

	Mínimo	0	0
	Mediano	3.6	4.4
	Máximo	9	8
Semana 3 - -cambio desde la referencia	Media	-2.0	-1.4
	Desviación estándar	2.0	1.8
	Mínimo	-7	-6
	Mediano	-1.6	-1.1
	Máximo	1	1
Semana 4	Media	3.5	4.5
	Desviación estándar	2.2	2.1
	Mínimo	0	1
	Mediano	3.4	4.0
	Máximo	9	9
Semana 4 – cambio desde la referencia	Media	-2.3	-1.4
	Desviación estándar	2.2	2.1
	Mínimo	-9	-6
	Mediano	-1.9	-0.9
	Máximo	2	2
Semana 5	Media	3.3	4.5
	Desviación estándar	2.2	2.2
	Mínimo	0	0
	Mediano	3.0	4.3
	Máximo	8	9
Semana 5 – cambio desde la referencia	Media	-2.5	-1.3
	Desviación estándar	2.2	2.1
	Mínimo	-9	-6
	Mediano	-2.1	-1.2
	Máximo	1	2
Semana 6	Media	2.6	5.1
	Desviación estándar	1.8	1.6
	Mínimo	1	4
	Mediano	2.2	4.9
	Máximo	5	7
Semana 6 – cambio desde la referencia	Media	-2.2	-0.2
	Desviación estándar	1.1	1.7
	Mínimo	-3	-3
	Mediano	-2.3	0.3

Punto Final	Máximo	-1	1
	Media	3.4	4.6
	Desviación estándar	2.2	2.2
	Mínimo	0	1
	Mediano	3.5	4.0
	Máximo	8	10
Punto Final – cambio desde la referencia	Media	-2.3	-1.1
	Desviación estándar	2.2	2.0
	Mínimo	-9	-5
	Mediano	-1.8	-0.9
	Máximo	1	2

El análisis estadístico de estos datos se muestra en la tabla 4.

Tabla 4:

THC:CBD (27mg/ml: 25mg/ml)		Placebo				
Media LS	s.e.	Media LS	s.e.	Diferencia	95% CI	Valor-p
-2.31	0.35	-1.14	0.38	-1.17	[-2.00, -0.14]	0.027

- 5 La cifra media de LS es el cambio medio con respecto a la puntuación ajustada de referencia, una diferencia negativa indica un beneficio.

Las tablas 3 y 4 demuestran que la administración de THC: CBD (27 mg/ml: 25 mg/ml) a pacientes que sufren dolor en la artritis reumatoide produce una mejor calidad de sueño en comparación con el placebo.

- 10 Comparación de la puntuación de actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide cuando se administra un extracto de medicamento a base de cannabis que contiene THC a una concentración de 27 mg/ml y CBD a una concentración de 25 mg/ml

La eficacia de un extracto de medicamento a base de cannabis se evaluó como se describió anteriormente y la puntuación de actividad de la enfermedad para cada paciente se determinó en las visitas 1 y 4. Los datos se recopilaron y se realizó un análisis estadístico.

- 15 Las tablas 5 y 6 ilustran los resultados.

Tabla 5:

		THC:CBD (27mg/ml:25mg/ml) (N=31)	Placebo (N=27)
Visita 1	Media	5.88	6.00
	Desviación estándar	0.95	1.03
	Mínimo	4.6	3.8
	Mediano	5.70	6.00
	Máximo	7.8	7.8
Visita 4	Media	5.00	5.90
	Desviación estándar	1.09	1.10

Cambio desde la Visita 1	Mínimo	3.0	4.0
	Mediano	4.90	5.80
	Máximo	7.1	8.2
	Media	-0.85	-0.16
	Desviación estándar	0.81	0.98
	Mínimo	-2.7	-3.0
	Mediano	-0.70	0.05
	Máximo	0.5	1.3

El análisis estadístico de estos datos se muestra en la tabla 6.

Tabla 6:

THC:CBD (27mg/ml: 25mg/ml)		Placebo				
Media LS	s.e.	Media LS	s.e.	Diferencia	95% CI	Valor-p
-0.88	0.16	-0.03	0.17	-0.76	[-1.23, -0.28]	0.002

- 5 La cifra media de LS es el cambio medio con respecto a la puntuación ajustada de referencia, una diferencia negativa indica un beneficio.

Las tablas 5 y 6 demuestran que la administración de THC: CBD (27 mg/ml: 25 mg/ml) a pacientes que sufren dolor en la artritis reumatoide produce una mejor puntuación de la actividad de la enfermedad en comparación con el placebo.

- 10 El uso de una mezcla de THC y CBD, donde los cannabinoides se encuentran en cantidades aproximadamente iguales cuando se les proporciona a los pacientes con dolor asociado con artritis reumatoide, dio lugar a una disminución del dolor matutino en reposo. La calidad del sueño que experimentaron los pacientes que recibieron la mezcla de cantidades iguales de THC y CBD también demostró mejorar. Los pacientes que recibieron la medicación también experimentaron una disminución de su dolor en la actualidad como se registra en un cuestionario. Lo más importante de todo fue el efecto que la medicación tuvo en el puntaje de actividad de la enfermedad de los pacientes.

- 20 La puntuación de actividad de la enfermedad es un método utilizado para medir el grado de artritis reumatoide que experimenta un paciente. Esto implica la determinación de cuán hinchadas y sensibles están las 28 articulaciones diferentes. También se usa un análisis de sangre como parte de la puntuación de actividad de la enfermedad para medir la tasa de sedimentación de eritrocitos. Esta tasa es un método de laboratorio para determinar una respuesta de fase aguda a la inflamación. Un puntaje global de actividad de la enfermedad basado en cómo se siente el paciente también contribuye a una cifra global que se calcula. Una puntuación compuesta de más de 3.7 se considera alta.

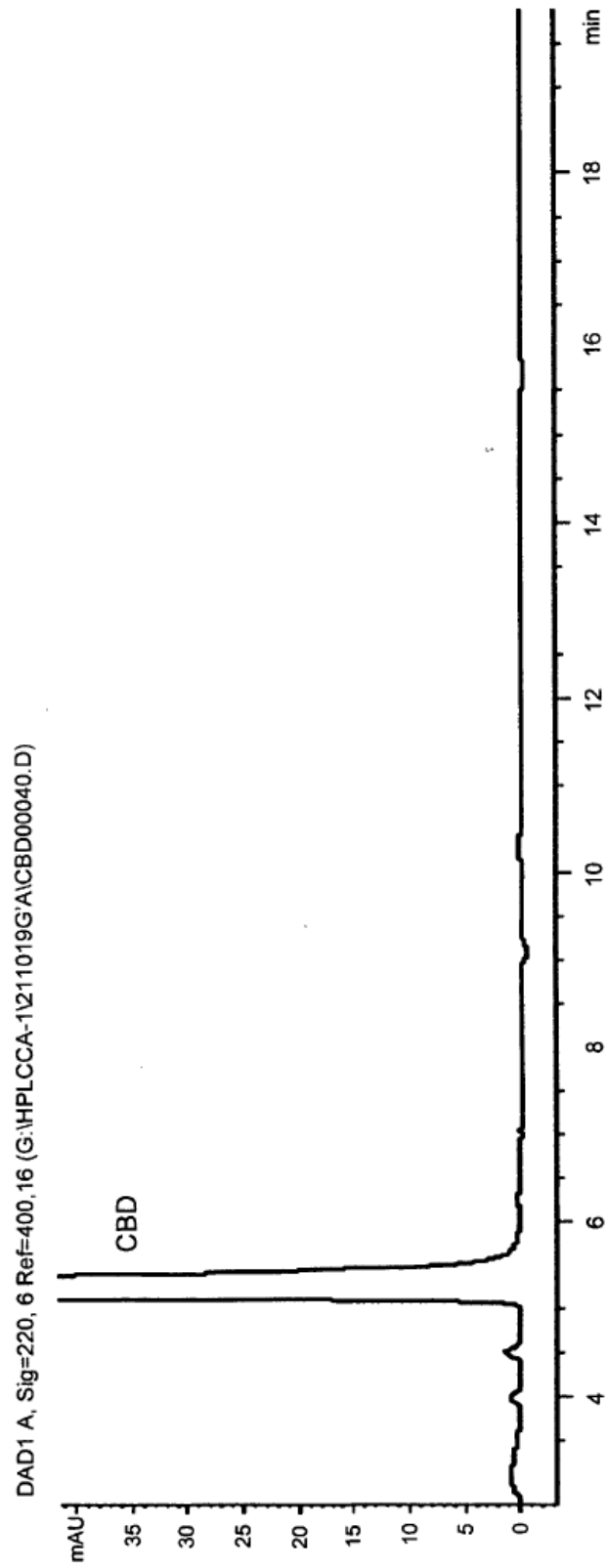
- 25 La importancia de los hallazgos de la presente invención es que el uso de una combinación de 1:1 aproximadamente de THC y CBD puede disminuir la puntuación de actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide es excelente.

Referencias:

- Formukong E. A., Evans A. T. and Evans F.J. (1988) Analgesic and Antiinflammatory activity of constituents of Cannabis sativa L. *Inflammation* 12(4), 361-371
- 30 Holdcroft A. et al. (1997a) Pain relief with oral cannabinoids in familial Mediterranean fever. *Anaesthesia* 52(5), 483-6
- Holdcroft A. et al. (1997b) Clinical trial experience with cannabinoids. *Pharm. Sci.* 3, 546-550
- Klein T. W., Newton C. and Friedman H. (1998) *Immunol. Today* 19, 373-380
- Malfait A M et al (2000) The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc. Nat. Ac. Sci.* 97(17), 9561-9566.

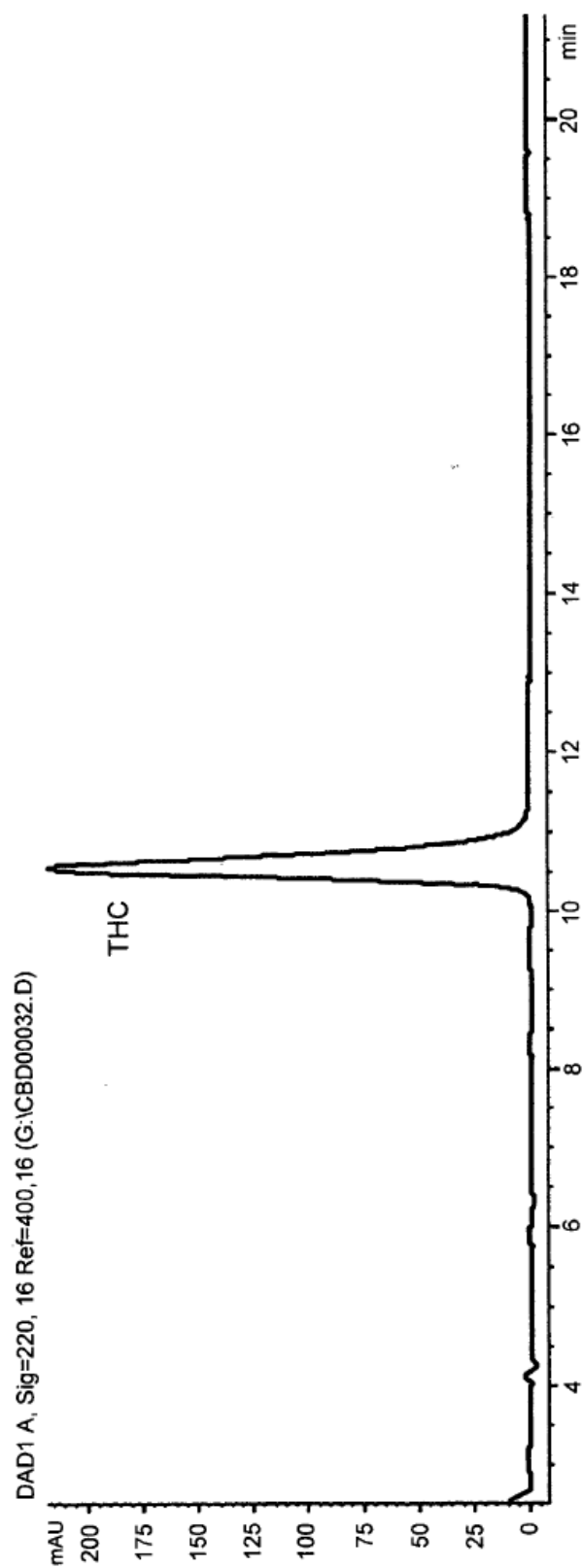
REIVINDICACIONES

1. Una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para usar como un tratamiento modificador de la enfermedad de la artritis reumatoide en la que la proporción de CBD:THC es sustancialmente 1:1, y en la que la dosis tomada por un paciente está en el rango de 5 a 25 mg de cada cannabinoide por día por vía sublingual o bucal.
2. Una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para uso según la reivindicación 1, que además comprende el tratamiento de uno o más síntomas de artritis reumatoide.
3. Una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para uso según la reivindicación 2, en la que el uno o más síntomas de la artritis reumatoide que se va a tratar es el dolor.
4. Una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para uso según la reivindicación 2, en la que el uno o más síntomas de la artritis reumatoide que se va a tratar es la inflamación.
5. Una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para uso según la reivindicación 2, en la que el uno o más síntomas de artritis reumatoide que se va a tratar es una mejora en la calidad del sueño.
6. Una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la proporción de CBD:THC es de 0.93:1.
7. Una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que los cannabinoides están formulados con uno o más solventes portadores.
8. Una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para uso según la reivindicación 7, en la que el uno o más solventes portadores son etanol y/o propilenglicol.
9. Una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para uso según la reivindicación 8, en la que el etanol y el propilenglicol están en una proporción entre 4:1 y 1:4.
10. Una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para uso según la reivindicación 9, en la que la proporción de etanol a propilenglicol es 1:1.
11. Una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que los cannabinoides están presentes como un extracto medicinal a base de cannabis (CBME).
12. Una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que los cannabinoides se derivan de uno o más CBME.
13. Una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para uso según la reivindicación 12, en la que los cannabinoides están formulados para comprender una combinación de:
 - a) un extracto medicinal a base de cannabis que comprende THC en más del 90% del contenido total de cannabinoides del extracto; y
 - b) un extracto medicinal a base de cannabis que comprende CBD en más del 90% del contenido total de cannabinoides del extracto.
14. Una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para uso según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13, en la que los CBME se producen por extracción con CO₂ supercrítico o subcrítico.
15. Una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para su uso según la reivindicación 1, en la que los cannabinoides son puros.
16. Una combinación de cannabinoides cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) para uso según la reivindicación 1, en la que los cannabinoides son sintéticos.



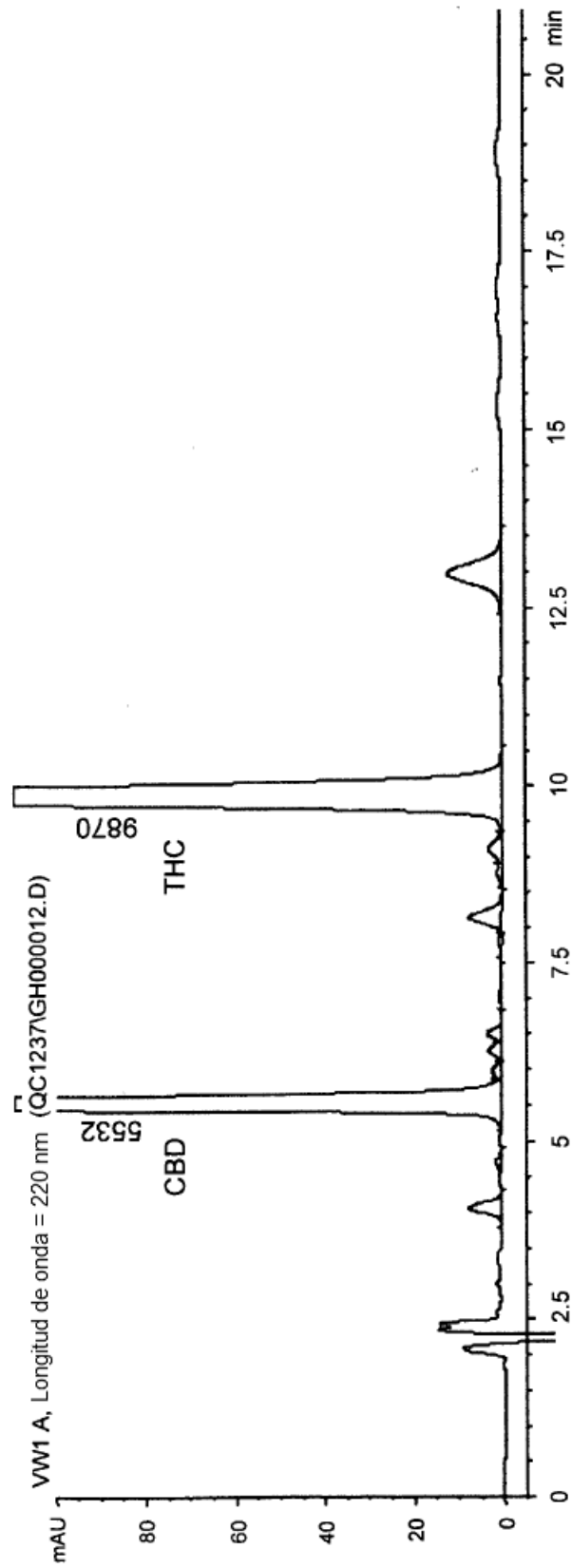
Un perfil cromatográfico de HPLC de un CBME que contiene CBD

FIG. 1



Un perfil cromatográfico de HPLC de un CBME que contiene THC

FIG. 2



Un perfil cromatográfico HPLC de un CBME con cantidades sustancialmente iguales de CBD y THC

FIG. 3