

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 320**

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2016** **PCT/GB2016/052778**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.03.2017** **WO17042567**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2016** **E 16766051 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019** **EP 3346999**

54 Título: **Uso de cannabidiol en el tratamiento de trastornos mentales**

30 Prioridad:

09.09.2015 GB 201515986

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ROBSON, PHILIP;
GUY, GEOFFREY;
WRIGHT, STEPHEN;
CHEETHAM, EMMA y
SCHILLER, DOMINIC

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 746 320 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de cannabidiol en el tratamiento de trastornos mentales

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de cannabidiol en el tratamiento de trastornos mentales.

- 5 En los Estados Unidos, el Manual Diagnóstico y Estadístico de Salud Mental (the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health, DSM) sirve como la autoridad universal para el diagnóstico psiquiátrico. DSM-V, publicado en 2013, reemplaza a DSM-IV, publicado en 2000, que definió los síntomas de la esquizofrenia como: (1) delirios, (2) alucinaciones, (3) habla desorganizada (por ejemplo, descarrilamiento frecuente o incoherencia), (4) comportamiento extremadamente desorganizado o catatónico; y (5) síntomas negativos, es decir, aplanamiento afectivo, alogia (pobreza del habla) o avoliación (falta de motivación).

Los síntomas de la esquizofrenia se dividen en tres grandes categorías: (1) síntomas positivos, (2) síntomas negativos y (3) síntomas cognitivos.

- 15 En términos generales, los síntomas positivos incluyen alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento y trastornos del movimiento; los síntomas negativos incluyen "afecto plano", falta de placer en la vida cotidiana, falta de capacidad para comenzar y mantener actividades planificadas, y hablar poco, incluso cuando se ven obligados a interactuar; y los síntomas cognitivos incluyen una pobre "función de ejecución"; problemas para concentrarse o prestar atención, y problemas con la "memoria de trabajo" (National Institute of Mental Health). El tratamiento generalmente es con medicamentos antipsicóticos (antipsicóticos típicos y atípicos).

- 20 La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. La descripción que sigue está sujeta a esta limitación. Todos los aspectos y realizaciones que están etiquetados como "aspecto de la invención" pero no cubiertos por las reivindicaciones son meramente aspectos de la presente descripción y no forman parte de la invención.

Más particularmente, la invención se refiere a:

1. El uso de CBD como terapia complementaria para tratar síntomas positivos en trastornos mentales como la esquizofrenia y trastornos relacionados;
- 25 2. El uso de CBD como terapia complementaria en combinación con olanzapina para tratar síntomas tanto positivos como negativos en trastornos mentales como la esquizofrenia y trastornos relacionados;
3. El uso de CBD como terapia complementaria en combinación con olanzapina para tratar síntomas negativos en trastornos mentales como la esquizofrenia y trastornos relacionados;
4. El uso de CBD como terapia complementaria para tratar la anhedonia/asocialidad en trastornos mentales como la esquizofrenia y trastornos relacionados;
- 30 5. El uso de CBD como terapia complementaria para tratar la avoliación/apatía en trastornos mentales como la esquizofrenia y trastornos relacionados;
6. El uso de CBD como terapia complementaria para tratar la alteración de la atención en trastornos mentales como la esquizofrenia y trastornos relacionados;
7. El uso de CBD como monoterapia o como terapia complementaria para tratar uno o más subdominios distintos de síntomas negativos seleccionados entre: i) avoliación/apatía; ii) anhedonia/asocialidad y iii) alteración de la atención.
8. El uso de CBD como terapia complementaria para tratar los síntomas cognitivos, particularmente la memoria de trabajo, la velocidad motriz y la función ejecutiva en trastornos mentales como la esquizofrenia y trastornos relacionados; y
- 40 9. Composiciones que comprenden CBD en combinación con uno o más antipsicóticos tales como olanzapina y quetiapina.

En particular, la invención se refiere al tratamiento de la esquizofrenia o trastornos psicóticos relacionados, más particularmente aún, aquellos que se consideran resistentes al tratamiento.

Antecedentes de la invención

- 45 La esquizofrenia es un diagnóstico psiquiátrico que describe una enfermedad mental caracterizada por deficiencias en la percepción o la expresión de la realidad, que se manifiesta más comúnmente como alucinaciones auditivas, delirios paranoides o extraños o habla y pensamiento desorganizados en el contexto de una disfunción social u ocupacional significativa.

El inicio de los síntomas ocurre típicamente en la edad adulta (Castle et al. 1965), con aproximadamente el 0,4-0,6%

- de la población afectada (Goldner et al. 2002). El diagnóstico se basa en las experiencias autoinformadas por los participantes y el comportamiento observado. La esquizofrenia ocurre igualmente en hombres y mujeres, aunque generalmente aparece antes en los hombres, con una edad máxima de inicio de 20 a 28 años para los hombres y de 26 a 32 años para las mujeres. Mucho más raros son los casos de esquizofrenia de inicio en la infancia y tardía (edad media) o de inicio muy tardío (vejez).
- La prevalencia de esquizofrenia a lo largo de la vida, es decir, la proporción de individuos que se espera que experimenten la enfermedad en cualquier momento de sus vidas, se da comúnmente en el 1%.
- Se sabe que la esquizofrenia es una causa importante de discapacidad. En un estudio realizado en 1999 en 14 países, la psicosis activa se clasificó como la tercera condición más incapacitante después de la cuadriplejía y la demencia, y antes de la paraplejía y la ceguera (Robson et al. 2014).
- Los estudios sugieren que la genética, el entorno temprano, la neurobiología y los procesos psicológicos y sociales son factores contribuyentes importantes. La investigación psiquiátrica actual se centra en el papel de la neurobiología, pero no se ha encontrado una causa orgánica única. Debido a las muchas combinaciones posibles de síntomas, existe un debate sobre si el diagnóstico representa un solo trastorno o varios síndromes discretos.
- La esquizofrenia a menudo se describe en términos de síntomas positivos (o productivos) y negativos (o déficit) (Sims, 2002). Los síntomas positivos incluyen delirios, alucinaciones auditivas y trastorno del pensamiento, y generalmente se consideran manifestaciones de psicosis. Los síntomas negativos se denominan así porque se consideran la pérdida o ausencia de rasgos o habilidades normales, e incluyen características tales como afecto y emoción chatos o embotados, pobreza del habla (alogia), anhedonia y falta de motivación (avolición).
- A pesar de la apariencia de afecto embotado, estudios recientes indican que a menudo hay un nivel normal o incluso elevado de emocionalidad en la esquizofrenia, especialmente en respuesta a eventos estresantes o negativos (Cohen y Docherty, 2004).
- Un tercer grupo de síntomas, el síndrome de desorganización, se describe comúnmente e incluye habla, pensamiento y comportamiento caóticos. También hay evidencia de una serie de otras clasificaciones de síntomas. También se cree que el trastorno afecta la cognición, lo que también suele contribuir a problemas crónicos de comportamiento y emoción.
- Es probable que las personas diagnosticadas con esquizofrenia sean diagnosticadas con afecciones comórbidas, que incluyen depresión clínica y trastornos de ansiedad; la prevalencia de abuso de sustancias durante toda la vida es típicamente de aproximadamente el 40%. Los problemas sociales, como el desempleo a largo plazo, la pobreza y la falta de vivienda, son comunes y la esperanza de vida disminuye; la expectativa de vida promedio de las personas con el trastorno es de 10 a 12 años menor que la de quienes no la padecen, debido al aumento de los problemas de salud física y una alta tasa de suicidios.
- El aislamiento social ocurre comúnmente y puede deberse a una serie de factores. El deterioro en la cognición social se asocia con la esquizofrenia, al igual que los síntomas activos de la paranoia por delirios y alucinaciones, y los síntomas negativos de la apatía y la avolición. Muchas personas diagnosticadas con esquizofrenia evitan situaciones sociales potencialmente estresantes que pueden exacerbar la angustia mental (Freeman et al. 2007).
- La adolescencia tardía y la edad adulta temprana son años pico para el inicio de la esquizofrenia. Estos son períodos críticos en el desarrollo social y vocacional de un adulto joven, y pueden ser severamente interrumpidos por el inicio de la enfermedad.
- La esquizofrenia tiene tres fases: prodrómica, activa y residual. Estas fases tienden a ocurrir en orden y aparecen en ciclos a lo largo del curso de la enfermedad. Durante toda la vida, las personas con esquizofrenia pueden enfermarse activamente una o dos veces, o tener muchos más episodios.
- En la fase prodrómica, las personas comienzan a perder interés en sus actividades habituales y a retirarse de sus amigos y familiares. Pueden confundirse fácilmente, tener problemas para concentrarse y sentirse flojos y apáticos, prefiriendo pasar la mayor parte de sus días solos. También pueden preocuparse intensamente por la religión o la filosofía. Esta fase puede durar semanas o meses.
- Durante la fase activa de la esquizofrenia, las personas pueden tener delirios, alucinaciones, distorsiones marcadas en el pensamiento y trastornos en el comportamiento y los sentimientos. Esta fase suele ser la más aterradora para la persona con esquizofrenia y para los demás.
- Después de una fase activa, las personas pueden estar apáticas, tener problemas para concentrarse y se retraen. Los síntomas en esta fase residual son similares a los que ocurren durante la fase prodrómica.
- Para minimizar el efecto de la esquizofrenia, recientemente se ha realizado mucho trabajo para identificar y tratar la fase prodrómica (preinicio) de la enfermedad, que se detectó hasta 30 meses antes del inicio de los síntomas, pero puede estar presente más tiempo (Addington et al. 2007). Aquellos que desarrollan esquizofrenia pueden

experimentar síntomas inespecíficos de retraimiento social, irritabilidad y disforia en el período prodrómico, y síntomas psicóticos transitorios o autolimitados en la fase prodrómica antes de que la psicosis se vuelva aparente (Robson et al. 2014).

5 El aumento de la actividad dopaminérgica en la vía mesolímbica del cerebro es un hallazgo constante en la esquizofrenia. El pilar del tratamiento hasta la fecha se ha centrado en la farmacoterapia con medicamentos antipsicóticos; estos funcionan principalmente al suprimir/regular la actividad de la dopamina.

10 Una barrera fundamental para el descubrimiento y el desarrollo de nuevos tratamientos para la esquizofrenia ha sido el nivel de comprensión de los procesos biológicos involucrados en la esquizofrenia que, hasta la fecha, no ha sido suficiente para predecir el valor terapéutico de nuevos objetivos farmacológicos. Esta falta de comprensión ha limitado la capacidad de desarrollar tratamientos efectivos para abordar los síntomas negativos y el deterioro cognitivo de la esquizofrenia.

La introducción en la práctica clínica de la clorpromazina a mediados de la década de 1950 revolucionó el tratamiento de las manifestaciones psicóticas de la esquizofrenia y desencadenó el desarrollo de docenas de medicamentos antipsicóticos alternativos.

15 Aproximadamente una década más tarde, la síntesis de clozapina y el descubrimiento no anticipado de sus efectos antipsicóticos condujeron a tiempo a una nueva cohorte de drogas de “segunda generación” que carecían de los efectos extrapiramidales no deseados característicos de los medicamentos antipsicóticos “típicos”.

20 Los perfiles farmacológicos de los muchos fármacos “atípicos” disponibles en la actualidad varían ampliamente, pero sigue siendo el caso de que todos dependen principalmente de su eficacia sobre sus efectos en el receptor de dopamina D2 (Miyamoto et al. 2005).

Aproximadamente un tercio de los participantes en el primer episodio de psicosis no responden adecuadamente a una medicación antipsicótica típica o atípica estándar, y se ha descubierto que los no respondedores incurren en costos de salud que son el doble de los de los respondedores. Los análisis recientes sugieren poca o ninguna diferencia en la eficacia general entre los típicos y los atípicos.

25 La clozapina se destaca por su capacidad de producir una respuesta terapéutica en los participantes resistentes a todos los demás antipsicóticos, aunque el mecanismo farmacológico por el cual logra esta respuesta sigue siendo desconocido. Desafortunadamente, su utilidad clínica está limitada por su propensión a causar agranulocitosis y la consiguiente necesidad de monitoreo hematológico, junto con ataques epilépticos y otros efectos no deseados graves (Lindstrom, 1998).

30 El sistema endocannabinoide (ECS), descubierto por primera vez a principios de la década de 1990, consiste en receptores de cannabinoides, ligandos endógenos (“endocannabinoides”) y proteínas para la síntesis y degradación de endocannabinoides. Hasta ahora se han identificado dos receptores G acoplados a proteína para los cannabinoides, designados receptor de cannabinoide 1 (CB₁) y receptor de cannabinoide 2 (CB₂).

35 Los receptores CB₁ se encuentran predominantemente en los terminales presinápticos de las neuronas centrales y periféricas, siendo su función principal mediar en la inhibición de la liberación de neurotransmisores. Sin embargo, también se expresan en varias estructuras periféricas no exclusivamente dentro del tejido nervioso, incluidas las que controlan el metabolismo, la liberación de hormonas (por ejemplo, los niveles de cortisol y adrenalina) y la respuesta inmune.

40 Los receptores CB₂ se expresan principalmente por las células inmunes, a través de las cuales modulan la liberación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. La evidencia acumulada sugiere que también se pueden encontrar en las neuronas.

45 Esta amplia distribución de los receptores explica la amplitud de la influencia del ECS en la respuesta inmune, el aprendizaje, la ingesta de alimentos, la homeostasis energética, la transducción del dolor, la emoción, la percepción, el refuerzo del comportamiento, la coordinación motriz, la regulación de la temperatura corporal y el ciclo de vigilia/sueño, la función hormonal, la formación ósea y la apoptosis.

50 La actividad del ECS dentro del SNC es esencial para la salud mental normal. Los receptores CB₁ se expresan densamente en la corteza, el hipocampo, la amígdala, los ganglios basales y el cerebelo. De relevancia para la esquizofrenia, CB₁ modula la liberación de dopamina y glutamato (así como ácido gamma-aminobutírico, serotonina, glicina, acetilcolina y noradrenalina), y en los participantes su expresión aumenta en la corteza prefrontal y la corteza cingulada anterior. Los ratones knockout CB₁ muestran una mayor reactividad emocional, hipersensibilidad al estrés, menor capacidad de respuesta a estímulos gratificantes, mayor agresión a los intrusos, mayor desarrollo de la impotencia aprendida, extinción deteriorada de recuerdos aversivos y retraimiento social (Robson et al, 2014).

55 Se han encontrado niveles elevados de anandamida en el líquido cefalorraquídeo de los participantes con esquizofrenia no tratados en comparación con los controles y los participantes con demencia o depresión. También se han encontrado niveles elevados de anandamida en la sangre en participantes con esquizofrenia no tratados, y

estos se redujeron tras la remisión clínica después del tratamiento con olanzapina (De Marchi et al. 2003). Aunque se puede hacer un caso sólido para una mayor actividad de ECS, el antagonista de CB₁ rimonabant no tuvo efecto sobre los síntomas positivos o negativos de la esquizofrenia en un ensayo clínico controlado con placebo.

- 5 El cannabinoide cannabidiol (CBD) parece exhibir propiedades antipsicóticas y, por lo tanto, puede usarse en el tratamiento de la esquizofrenia o, más precisamente, los síntomas positivos, es decir, alucinaciones, delirios y pensamientos confusos (trastorno del pensamiento).

Una extensa revisión de las propiedades antipsicóticas del CBD por Iseger et al. en 2015, que revisó e hizo referencia a 29 estudios incorporados por referencia, concluyó que el CBD era un compuesto antipsicótico efectivo, seguro y bien tolerado y, por lo tanto, puede ser un nuevo agente prometedor en el tratamiento de la esquizofrenia.

- 10 Se ha postulado que el CBD puede tener una utilidad potencial en la esquizofrenia, no solo como antipsicótico sino también en el alivio de las anormalidades metabólicas e inflamatorias asociadas con la enfermedad.

- 15 Los síntomas negativos de la esquizofrenia se analizan en detalle en Foussias y Remington, 2010. El artículo explica que en la década de 1950 la introducción de la clorpromazina revolucionó el tratamiento de los trastornos mentales importantes, incluida la esquizofrenia, aliviando los síntomas positivos (delirios/alucinaciones) pero no fue sino hasta mediados de los 70 y principios de los 80 que la atención se centró en el papel del déficit o los síntomas negativos.

Los síntomas negativos se han categorizado en subdominios específicos y muchos estudios se han centrado en la Escala para la evaluación de los síntomas negativos (SANS). SANS es una escala de calificación utilizada para medir los síntomas negativos en la esquizofrenia. La escala SANS consta de 5 subescalas: (i) aplanamiento o embotamiento afectivo; (ii) alogia; (iii) avolición/apatía; (iv) anhedonia/asocialidad; y (v) deterioro de la atención.

- 20 Sería deseable tener medicamentos que pudieran apuntar a estos dominios.

Además de los síntomas negativos, se ha implicado que los síntomas cognitivos desempeñan un papel importante en la esquizofrenia y ambos son evidentes en el momento en que ocurre el primer episodio, y ninguno mejora sustancialmente con los tratamientos antipsicóticos existentes.

Por lo tanto, sería deseable tener medicamentos que también se enfocaran en los síntomas cognitivos.

- 25 El hecho de que los síntomas negativos y cognitivos sean dominios separados se está haciendo evidente, y los síntomas cognitivos generalmente se consideran como cognición social y neurocognición y algunos de estos aspectos se han considerado tradicionalmente como/junto con síntomas negativos (véase, por ejemplo, Sergi et al. 2007).

- 30 La FDA ha indicado que los tratamientos farmacológicos disponibles actualmente para la esquizofrenia no han resultado satisfactorios para el tratamiento de los síntomas negativos (Laughren y Levin, 2006).

- 35 Se observa que, si bien casi todos los medicamentos antipsicóticos están dirigidos a la entidad de la enfermedad, por ejemplo, esquizofrenia, a diferencia de aspectos específicos de la enfermedad, la FDA ahora ha reconocido que para las enfermedades psiquiátricas complejas existe la necesidad de tratar distintos aspectos de la enfermedad. De hecho, la FDA ha aprobado recientemente medicamentos para su uso, por ejemplo, en el tratamiento de la "agitación" o "suicidio" en la esquizofrenia.

Además, han respaldado la opinión de que, por ejemplo, el "deterioro cognitivo" es un objetivo legítimo en la esquizofrenia y que las afirmaciones de un síntoma no específico no limitado a una sola entidad de la enfermedad serían apropiadas.

- 40 Un punto de partida para considerar la invención reivindicada es el documento WO 2009/087351, que describe el uso de cannabinoides en combinación con un medicamento antipsicótico. En general, enseña que se puede usar una cantidad de fitocannabinoides (8 se describen específicamente) en combinación con una serie de medicamentos antipsicóticos (12 se divulgan específicamente) para tratar la psicosis o un trastorno psicótico (13 se divulgan específicamente). La enseñanza se basa en tres listas (fitocannabinoides, medicamentos antipsicóticos y subconjuntos de enfermedades) que ofrecen un total de 1.248 combinaciones posibles. De estas combinaciones, la descripción detallada ejemplifica dos combinaciones específicas: CBD y aripiprazol; o THCV y aripiprazol, donde la adición del cannabinoide tiene el propósito de mejorar el perfil de efectos secundarios del aripiprazol al reducir la catalepsia y la ptosis.

- 50 Una diferencia entre el documento WO 2009/087351 y la presente invención es que se ha demostrado, en humanos, que proporcionar cannabidiol (CBD) en combinación con olanzapina, aripiprazol o quetiapina (contrariamente a otros 8 antipsicóticos) proporcionó resultados inesperados y estadísticamente significativos, que podrían mejorar significativamente los tratamientos para un grupo de pacientes, incluidos aquellos que pueden considerarse resistentes al tratamiento.

Muy significativamente, los diferentes efectos técnicos logrados permiten ofrecer nuevos tratamientos. Estos nuevos tratamientos incluyen (pero no se limitan a): dirigirse a nuevos grupos de pacientes (por ejemplo, pacientes

- resistentes al tratamiento); dirigirse a una fase diferente de la enfermedad (por ejemplo, fase prodrómica, activa o residual); mejora del alivio sintomático (por ejemplo, síntomas positivos); apuntar a diferentes síntomas (por ejemplo, síntomas negativos (en oposición a los síntomas positivos); o dirigirse a subconjuntos de dominios específicos (por ejemplo, avoliación/apatía, anhedonia/asocialidad y alteración de la atención); o proporcionar un tratamiento o una combinación de medicamentos que alcance múltiples objetivos (por ejemplo, se dirige a síntomas positivos y/o negativos y/o cognición social y/o neurocognición).
- Un artículo de Zuardi et al. (2010) describe el uso de CBD en el tratamiento de dos pacientes mujeres con trastorno afectivo bipolar. Una paciente estaba tomando olanzapina como terapia complementaria durante los 30 días en que recibió CBD y la otra tomó CBD como monoterapia. Zuardi afirma que el CBD fue ineficaz en ambos pacientes con este trastorno.
- Taylor (2006) y Gururajan et al. (2012) describen la capacidad del CBD para revertir los déficits sociales en ratas tratadas con MK-801.
- Deiana (2013) y Gomes et al. (2015) proporcionan una revisión del posible uso médico del cannabidiol en el tratamiento de la esquizofrenia
- Breve compendio de la descripción
- De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona cannabidiol (CBD) como medicamento adjunto en el tratamiento de un trastorno mental en el que los síntomas psicóticos se están tratando con un antipsicótico típico o atípico, caracterizado porque el CBD se usa para aumentar el efecto del medicamento antipsicótico.
- Preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico se selecciona del grupo que consiste en: aripiprazol, olanzapina, risperidona, amisulprida, quetiapina, clozapina, flupentixol, zuclopentixol, paliperidona y zisprasidona. Más preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico es aripiprazol o un metabolito del mismo.
- Preferiblemente, el trastorno mental es la esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado. En una realización, el trastorno mental es una esquizofrenia resistente al tratamiento.
- En una realización adicional de la invención, el tratamiento se dirige a una fase activa de la esquizofrenia o trastorno relacionado.
- De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un trastorno mental, en el que el sujeto está tomando un antipsicótico típico o atípico para tratar los síntomas de la psicosis, que comprende, además, administrar cannabidiol (CBD) a dicho sujeto en una cantidad y con el propósito de aumentar el efecto del antipsicótico.
- Preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico se selecciona del grupo que consiste en: aripiprazol, olanzapina, risperidona, amisulprida, quetiapina, clozapina, flupentixol, zuclopentixol, paliperidona y zisprasidona. Más preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico es aripiprazol o un metabolito del mismo.
- Preferiblemente, el trastorno mental es la esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado. Más preferiblemente, el sujeto se considera resistente al tratamiento.
- En una realización adicional de la invención, el tratamiento se dirige a una fase activa de la esquizofrenia o trastorno relacionado.
- Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.
- De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona cannabidiol (CBD) como medicamento adjunto en el tratamiento de un trastorno mental en el que los síntomas psicóticos se están tratando con olanzapina, caracterizado porque el CBD se usa para aumentar el efecto de la olanzapina y el tratamiento adicional de síntomas negativos y/o síntomas generales del trastorno mental.
- Preferiblemente, el trastorno mental es la esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado. En una realización, el trastorno mental es una esquizofrenia resistente al tratamiento.
- En una realización adicional de la invención, el tratamiento se dirige a una fase prodrómica, activa o residual de la esquizofrenia o trastorno relacionado.
- De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un trastorno mental, en el que el sujeto está tomando olanzapina para tratar los síntomas de psicosis, que comprende, además, administrar cannabidiol (CBD) a dicho sujeto en una cantidad, y con el propósito de aumentar los efectos antipsicóticos y, además, tratar los síntomas negativos y/o síntomas generales.
- Preferiblemente, el trastorno mental es la esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado. Más preferiblemente, el

sujeto se considera resistente al tratamiento.

En otra realización de la invención, el tratamiento se dirige a una fase prodrómica, activa o residual de la esquizofrenia o trastorno relacionado.

Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

- 5 De acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona cannabidiol (CBD) como medicamento adjunto en el tratamiento de un trastorno mental en el que los síntomas psicóticos se están tratando con olanzapina, caracterizado porque el CBD es para tratar síntomas negativos del trastorno mental.

Preferiblemente, el síntoma negativo a tratar es avoliación/apatía. Más preferiblemente, la avoliación/apatía se caracteriza por la impersistencia en el trabajo o la escuela.

- 10 Alternativamente, el síntoma negativo a tratar es la anhedonia o la asocialidad.

Preferiblemente, el trastorno mental es la esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado. En una realización, el trastorno mental es una esquizofrenia resistente al tratamiento.

En una realización adicional de la invención, el tratamiento se dirige a una fase prodrómica o residual de la esquizofrenia o trastorno relacionado.

- 15 De acuerdo con un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un trastorno mental, en el que el sujeto está tomando olanzapina para tratar síntomas de psicosis, que comprende, además, administrar cannabidiol (CBD) a dicho sujeto en una cantidad y con el propósito de tratar los síntomas negativos de dicho trastorno mental.

- 20 Preferiblemente, el síntoma negativo a tratar es avoliación/apatía. Más preferiblemente, la avoliación/apatía se caracteriza por la impersistencia en el trabajo o la escuela.

Alternativamente, el síntoma negativo a tratar es la anhedonia o la asocialidad.

Preferiblemente, el trastorno mental es la esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado. Más preferiblemente, el sujeto se considera resistente al tratamiento.

- 25 En una realización adicional de la invención, el tratamiento se dirige a una fase prodrómica o residual de la esquizofrenia o trastorno relacionado.

Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

- 30 De acuerdo con un séptimo aspecto de la presente invención, se proporciona cannabidiol (CBD) como medicamento adjunto en el tratamiento de un trastorno mental en el que los síntomas psicóticos se están tratando con un antipsicótico típico o atípico, caracterizado porque el CBD es para usar en el tratamiento de la anhedonia o asocialidad.

Preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico se selecciona del grupo que consiste en: aripiprazol, olanzapina, risperidona, amisulprida, quetiapina, clozapina, flupentixol, zuclopentixol, paliperidona y zisprasidona. Más preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico es olanzapina o quetiapina.

- 35 Preferiblemente, el trastorno mental es la esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado. En una realización, el trastorno mental es una esquizofrenia resistente al tratamiento.

En una realización adicional de la invención, el tratamiento se dirige a una fase prodrómica o residual de la esquizofrenia o trastorno relacionado.

- 40 De acuerdo con un octavo aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un trastorno mental, en el que el sujeto está tomando un antipsicótico típico o atípico para tratar los síntomas de la psicosis, que comprende, además, administrar cannabidiol (CBD) a dicho sujeto en una cantidad y con el propósito de tratar la anhedonia o la asocialidad.

Preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico se selecciona del grupo que consiste en: aripiprazol, olanzapina, risperidona, amisulprida, quetiapina, clozapina, flupentixol, zuclopentixol, paliperidona y zisprasidona. Más preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico es olanzapina o quetiapina.

- 45 Preferiblemente, el trastorno mental es la esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado. Más preferiblemente, el sujeto se considera resistente al tratamiento.

En otra realización de la invención, el tratamiento se dirige a una fase prodrómica o residual de la esquizofrenia o trastorno relacionado.

Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

De acuerdo con un noveno aspecto de la presente invención, se proporciona cannabidiol (CBD) como medicamento adjunto en el tratamiento de un trastorno mental en el que los síntomas psicóticos se están tratando con un antipsicótico típico o atípico, caracterizado porque el CBD es para usar en el tratamiento de la avoliación/apatía.

- 5 Preferiblemente, la avoliación/apatía es la impersistencia en el trabajo o la escuela.

Preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico se selecciona del grupo que consiste en: aripiprazol, olanzapina, risperidona, amisulprida, quetiapina, clozapina, flupentixol, zuclopentixol, paliperidona y zisprasidona. Más preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico es la olanzapina.

- 10 Preferiblemente, el trastorno mental es la esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado. En una realización, el trastorno mental es una esquizofrenia resistente al tratamiento.

En una realización adicional de la invención, el tratamiento se dirige a una fase prodrómica o residual de la esquizofrenia o trastorno relacionado.

- 15 De acuerdo con un décimo aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un trastorno mental, en el que el sujeto está tomando un antipsicótico típico o atípico para tratar los síntomas de la psicosis, que comprende, además, administrar cannabidiol (CBD) a dicho sujeto en una cantidad, y con el propósito de tratar la avoliación/apatía.

Preferiblemente, la avoliación/apatía es la impersistencia en el trabajo o la escuela.

- 20 Preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico se selecciona del grupo que consiste en: aripiprazol, olanzapina, risperidona, amisulprida, quetiapina, clozapina, flupentixol, zuclopentixol, paliperidona y zisprasidona. Más preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico es la olanzapina.

Preferiblemente, el trastorno mental es la esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado. Más preferiblemente, el sujeto se considera resistente al tratamiento.

En otra realización de la invención, el tratamiento se dirige a una fase prodrómica o residual de la esquizofrenia o trastorno relacionado.

- 25 Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

De acuerdo con un decimoprimer aspecto de la presente invención, se proporciona cannabidiol (CBD) como medicamento adjunto en el tratamiento de un trastorno mental en el que los síntomas psicóticos se están tratando con un antipsicótico típico o atípico, caracterizado porque el CBD es para uso en el tratamiento de trastornos de atención.

- 30 Preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico es aripiprazol o un metabolito del mismo.

Preferiblemente, el trastorno mental es la esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado. En una realización, el trastorno mental es una esquizofrenia resistente al tratamiento.

En otra realización de la invención, el tratamiento se dirige a una fase prodrómica o residual de la esquizofrenia o trastorno relacionado.

- 35 De acuerdo con un decimosegundo aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un trastorno mental, en el que el sujeto está tomando un antipsicótico típico o atípico para tratar los síntomas de la psicosis, que comprende, además, administrar cannabidiol (CBD) a dicho sujeto en una cantidad y con el propósito de tratar la alteración de la atención.

Preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico es aripiprazol o un metabolito del mismo.

- 40 Preferiblemente, el trastorno mental es la esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado. Más preferiblemente, el sujeto se considera resistente al tratamiento.

En una realización adicional de la invención, el tratamiento se dirige a una fase prodrómica o residual de la esquizofrenia o trastorno relacionado.

Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

- 45 De acuerdo con un decimotercer aspecto de la presente invención, se proporciona cannabidiol (CBD) para usar en el tratamiento de un trastorno mental, caracterizado porque el CBD se usa para tratar síntomas negativos seleccionados del grupo que consiste en: avoliación o apatía; anhedonia/asocialidad; y/o alteración de la atención y en donde el CBD se administra como una monoterapia o como una terapia complementaria a un antipsicótico típico o atípico.

Preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico se selecciona del grupo que consiste en: aripiprazol, olanzapina, risperidona, amisulprida, quetiapina, clozapina, flupentixol, zuclopentixol, paliperidona y zisprasidona. Más preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico es olanzapina, quetiapina o aripiprazol o un metabolito de los mismos.

- 5 Preferiblemente, el trastorno mental es la esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado. En una realización, el trastorno mental es una esquizofrenia resistente al tratamiento.

En otra realización de la invención, el tratamiento se dirige a una fase prodrómica, activa o residual de la esquizofrenia o trastorno relacionado.

- 10 De acuerdo con un decimocuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un trastorno mental en el que el sujeto padece síntomas negativos seleccionados del grupo que consiste en: avoliación o apatía; anhedonia/asocialidad; y/o alteración de la atención, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite cannabidiol (CBD) como monoterapia o como terapia complementaria a un antipsicótico.

- 15 Preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico se selecciona del grupo que consiste en: aripiprazol, olanzapina, risperidona, amisulprida, quetiapina, clozapina, flupentixol, zuclopentixol, paliperidona y zisprasidona. Más preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico es olanzapina, quetiapina o aripiprazol o un metabolito de los mismos.

Preferiblemente, el trastorno mental es la esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado. Más preferiblemente, el sujeto se considera resistente al tratamiento.

- 20 En otra realización de la invención, el tratamiento se dirige a una fase prodrómica, activa o residual de la esquizofrenia o trastorno relacionado.

Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

De acuerdo con un decimoquinto aspecto de la presente invención, se proporciona cannabidiol (CBD) como medicamento adjunto en el tratamiento de un trastorno mental, en el que los síntomas psicóticos se están tratando con un antipsicótico típico o atípico, caracterizado porque el CBD se usa para tratar los síntomas cognitivos.

- 25 Preferiblemente, los síntomas cognitivos son uno o más de: memoria de trabajo; velocidad motriz; y/o funciones ejecutivas.

- 30 Preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico se selecciona del grupo que consiste en: aripiprazol, olanzapina, risperidona, amisulprida, quetiapina, clozapina, flupentixol, zuclopentixol, paliperidona y zisprasidona. Más preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico es olanzapina, quetiapina o aripiprazol o un metabolito de los mismos.

Preferiblemente, el trastorno mental es la esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado. En una realización, el trastorno mental es una esquizofrenia resistente al tratamiento.

En una realización adicional de la invención, el tratamiento se dirige a una fase prodrómica, activa o residual de la esquizofrenia o trastorno relacionado.

- 35 De acuerdo con un decimosexto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un trastorno mental, en el que el sujeto está tomando un antipsicótico típico o atípico para tratar los síntomas de la psicosis, que comprende, además, administrar cannabidiol (CBD) a dicho sujeto en una cantidad y con el propósito de tratar los síntomas cognitivos.

- 40 Preferiblemente, los síntomas cognitivos son uno o más de: memoria de trabajo; velocidad motriz; y/o funciones ejecutivas.

Preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico se selecciona del grupo que consiste en: aripiprazol, olanzapina, risperidona, amisulprida, quetiapina, clozapina, flupentixol, zuclopentixol, paliperidona y zisprasidona. Más preferiblemente, el antipsicótico típico o atípico es olanzapina, quetiapina o aripiprazol o un metabolito de los mismos.

- 45 Preferiblemente, el trastorno mental es la esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado. Más preferiblemente, el sujeto se considera resistente al tratamiento.

En una realización adicional de la invención, el tratamiento se dirige a una fase prodrómica, activa o residual de la esquizofrenia o trastorno relacionado.

Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

- 50 De acuerdo con un decimoséptimo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición para uso en el

tratamiento de trastornos mentales que comprende, como agentes activos cannabidiol (CBD) en combinación con uno o más antipsicóticos seleccionados del grupo que consiste en: olanzapina y quetiapina, junto con uno o más excipientes.

- 5 El intervalo de dosis terapéutica del medicamento antipsicótico olanzapina es de entre 5 y 20 mg/día por vía oral; el intervalo de dosis terapéutica de quetiapina es de entre 50 y 800 mg/día por vía oral; y el intervalo de dosis terapéutica de aripiprazol es de entre 10 y 30 mg/día por vía oral.

- 10 Dado el hecho de que los medicamentos antipsicóticos tienen una propensión a causar efectos secundarios y debido a que los datos presentados aquí sugieren que una combinación de CBD y medicamentos antipsicóticos tienen un efecto mayor que el aditivo, un intervalo terapéutico inferior al estándar de medicamentos antipsicóticos se puede usar en la combinación.

El intervalo de dosis terapéutica de CBD es de entre 25 y 5000 mg/día por vía oral.

- 15 Preferiblemente, el CBD utilizado está en forma de un extracto de cannabis altamente purificado, de modo que el CBD está presente en más del 98% del extracto total (p/p) y se caracterizan los otros componentes del extracto. En particular, el cannabinoide tetrahidrocannabinol (THC) se ha eliminado sustancialmente, a un nivel de no más del 0,15% (p/p) y el análogo de propilo de CBD, cannabidivarina (CBDV) está presente en cantidades de hasta el 1%. Alternativamente, el CBD puede ser un CBD producido sintéticamente.

- 20 En uso, cuando el CBD se utiliza concomitantemente con uno o más fármacos antipsicóticos, el CBD puede formularse para administración por separado, en forma secuencial o simultánea con uno o más fármacos antipsicóticos o la combinación puede proporcionarse en una sola forma de dosificación. Cuando el CBD se formula para administración por separado, en forma secuencial o simultánea, se puede proporcionar como un kit o junto con instrucciones para administrar uno o más componentes de la manera indicada. El CBD también se puede usar como medicamento único, es decir, como monoterapia.

- 25 Preferiblemente, el CBD combinado con el medicamento antipsicótico se formula como una composición farmacéutica que comprende, además, uno o más poradores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. El CBD y los medicamentos antipsicóticos pueden formularse en formas de dosificación farmacéuticas, junto con portadores farmacéuticamente aceptables adecuados, tales como diluyentes, rellenos, sales, tampones, estabilizantes, solubilizantes, etc. La forma de dosificación puede contener otros excipientes farmacéuticamente aceptables para modificar condiciones tales como pH, osmolaridad, sabor, viscosidad, esterilidad, lipofilia, solubilidad, etc. La elección de diluyentes, portadores o excipientes dependerá de la forma de dosificación deseada que, a su vez, puede depender de la vía de administración prevista a un paciente.

- 30 Las formas de dosificación adecuadas incluyen, pero no se limitan a formas de dosificación sólidas, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos dispersables, sellos y supositorios, incluidas las formulaciones de liberación sostenida y de liberación retardada. Los polvos y comprimidos generalmente comprenderán de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 70% de ingrediente activo. Los portadores y excipientes sólidos adecuados son generalmente conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, etc. Los comprimidos, polvos, sellos y cápsulas son formas de dosificación adecuadas para la administración oral.

- 40 Las formas de dosificación líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida pueden administrarse mediante inyección o infusión intravenosa, intracerebral, intraperitoneal, parenteral o intramuscular. Las formulaciones inyectables estériles pueden comprender una solución o suspensión estéril del agente activo en un diluyente o disolvente no tóxico, farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación líquidas también incluyen soluciones o aerosoles para administración intranasal, bucal o sublingual. Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden combinarse con un portador farmacéuticamente aceptable, como un gas comprimido inerte.

- 45 También se incluyen formas de dosificación para administración transdérmica, que incluyen cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones. Estas formas de dosificación pueden incluirse en parches transdérmicos del tipo de matriz o depósito, que generalmente se conocen en la técnica.

- 50 Las preparaciones farmacéuticas pueden obtenerse convenientemente en forma de dosificación unitaria, de acuerdo con los procedimientos estándar de formulación farmacéutica. La cantidad de compuesto activo por dosis unitaria puede variar según la naturaleza del compuesto activo y el régimen de dosificación previsto. En general, esto estará dentro del intervalo de 25 mg a 5000 mg por dosis unitaria.

Los metabolitos de aripiprazol se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Uno de esos metabolitos del aripiprazol se llama deshidroaripiprazol. Los metabolitos preferidos de aripiprazol incluidos en la presente invención se indican mediante las siguientes designaciones: OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 y DCPD.

- 55 El aripiprazol y los metabolitos de aripiprazol que se utilizarán en la presente invención pueden ser cualquiera de, por ejemplo, bases libres, polimorfismos de cada tipo de cristal, hidrato, sales (sales de adición de ácido, etc.) y

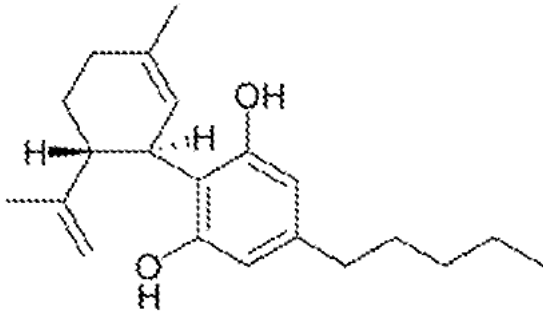
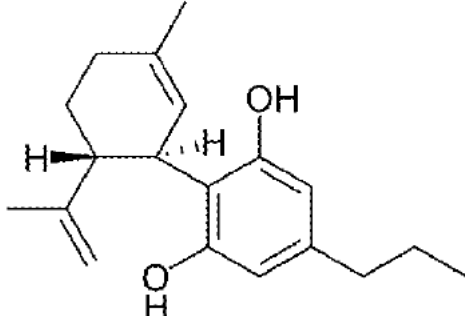
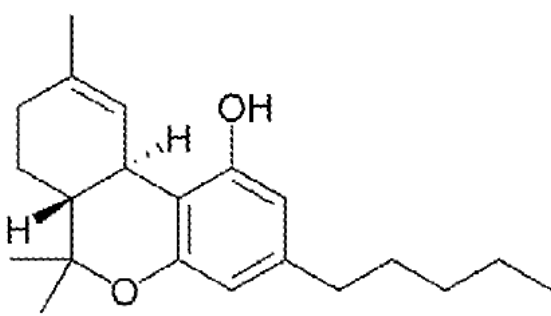
similares. Entre estas formas, los cristales de aripiprazol anhidro B son una forma preferida. En cuanto al método para preparar los cristales de aripiprazol anhidro B, por ejemplo, se prepara calentando el hidrato de aripiprazol A, cuyos detalles se muestran en el documento WO 2004/060374.

Definiciones

- 5 Las definiciones de algunos de los términos utilizados para describir la invención se detallan a continuación:

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

Tabla 1. Cannabinoides y sus abreviaturas

CBD	Cannabidiol	
CBDV	Cannabidivarina	
THC	Tetrahidrocannabinol	

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

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

- 20 Los "extractos de cannabinoides altamente purificados" se definen como los cannabinoides que se extrajeron de la planta de cannabis y se purificaron en la medida en que otros cannabinoides y componentes no cannabinoides que se coextrajeron con los cannabinoides se eliminaron sustancialmente, de modo que el cannabinoide altamente purificado es mayor o igual al 98% (p/p) puro.

Los “cannabinoides sintéticos” son compuestos que tienen una estructura similar a los cannabinoides o cannabinoides y se fabrican por medios químicos en lugar de por la planta.

Los fitocannabinoides se pueden obtener en forma neutra (forma descarboxilada) o en forma de ácido carboxílico, según el método utilizado para extraer los cannabinoides. Por ejemplo, se sabe que calentar la forma de ácido carboxílico hará que la mayor parte de la forma de ácido carboxílico se descarboxile en la forma neutra.

La “esquizofrenia resistente al tratamiento” (TRS) se define como una respuesta inadecuada a al menos dos fármacos antipsicóticos a la dosis máxima tolerada dentro del intervalo terapéutico recomendado, en ensayos que duren seis semanas o más.

El intervalo de dosis terapéutica del medicamento antipsicótico olanzapina es de entre 5 y 20 mg/día por vía oral; el intervalo de dosis terapéutica de quetiapina es de entre 50 y 800 mg/día por vía oral; y el intervalo de dosis terapéutica de aripiprazol es de entre 10 y 30 mg/día por vía oral

El intervalo de dosis terapéutica de CBD es de entre 25 mg/día y 5000 mg/día por vía oral.

“PANNS” se define como los criterios de calificación de la Escala de síndrome positivo y negativo.

“SANS” se define como la Escala para la evaluación de síntomas negativos.

“BACS” se define como la Evaluación breve de la cognición en la esquizofrenia.

El “estado de respuesta” se define como el porcentaje de pacientes que mostraron un aumento mayor o igual al 20% en el cambio desde el inicio.

“Aumentar” se define como aumentar la efectividad de la medicación antipsicótica al aumentar su efecto.

Descripción detallada

Preparación de extracto de CBD altamente purificado

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

En resumen, la sustancia farmacológica utilizada en los ensayos es un extracto de dióxido de carbono líquido de quimiotipos de Cannabis sativa L. con alto contenido de CBD que se había purificado aún más mediante un método de cristalización con disolvente para producir CBD. El proceso de cristalización elimina específicamente otros cannabinoides y componentes vegetales para producir más del 98% de CBD.

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

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

Tanto el material de partida botánico como el extracto botánico están controlados por especificaciones. La especificación de la sustancia farmacológica se describe en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Especificación de CBD

Ensayo	Método de ensayo	Límites
Aspecto	Visual	Cristales blanquecinos/amarillos pálidos
Identificación A	HPLC-UV	Tiempo de retención de pico mayor corresponde a estándar de referencia de CBD certificado
Identificación B	GC-FID/MS	Tiempo de retención y espectro de masas de pico mayor corresponde a estándar de referencia de CBD certificado
Identificación C	FT-IR	Conforme al espectro de referencia para estándar de referencia de CBD certificado
Identificación D	Punto de fusión	65–67°C
Identificación E	Rotación óptica específica	Conforme al estándar de referencia de CBD certificado; -110° a -140° (en 95% de etanol)

Ensayo	Método de ensayo	Límites
Pureza total	Cálculo	≥98,0%
Pureza cromatográfica 1	HPLC-UV	≥98,0%
Pureza cromatográfica 2	GC-FID/MS	≥98,0 %
Otros cannabinoides:	HPLC-UV	
CBDA		NMT 0,15% p/p
CBDV		NMT 1,0% p/p
Δ ⁹ THC		NMT 0,15% p/p
- CBD-C4		NMT 0,5% p/p
Disolventes residuales:	GC	
Alcano		NMT 0,5% p/p
Etanol		NMT 0,5% p/p
Agua residual	Karl Fischer	NMT 1,0% p/p
NMT – no más de		

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

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

Producción del intermedio

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

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

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

- 20 La descarboxilación de CBDA a CBD se llevó a cabo usando un horno de bandeja grande Heraeus. El tamaño del lote de descarboxilación en el Heraeus es de aproximadamente 15 kg. Las bandejas se colocaron en el horno y se calentaron a 105°C; el BRM tardó 96,25 minutos en alcanzar 105°C. Se mantiene a 105°C durante 15 minutos. El horno luego se ajustó a 150°C; el BRM tardó 75,7 minutos en alcanzar 150°C; el BRM se mantuvo a 150°C durante 130 minutos. El tiempo total en el horno fue de 380 minutos, incluidos 45 minutos de enfriamiento y 15 minutos de ventilación.
25

La extracción N° 1 se realizó utilizando CO₂ líquido a 60 bar/10°C para producir una sustancia farmacológica botánica (BDS).

El CBD BDS crudo se preparó para el invierno en la extracción N° 2 en condiciones estándar (2 volúmenes de etanol a menos 20°C durante aproximadamente 50 horas). Las ceras precipitadas se eliminaron por filtración y el disolvente

se evaporó usando el evaporador rotativo (baño de agua hasta 60°C) para producir el BDS, que luego se usó para cristalización para producir el material de prueba.

Producción de la sustancia farmacológica

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

Cristalización usando alcano ramificado o de cadena lineal C₅-C₁₂

Filtración

Recristalización opcional de alcano C₅-C₁₂ de cadena lineal o ramificada

Secado al vacío

10 El extracto botánico intermedio (12 kg) producido utilizando la metodología anterior se dispersó en alcano de cadena lineal o ramificada C₅-C₁₂ (9000 ml, 0,75 vol.) en un recipiente de acero inoxidable de 30 litros.

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

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

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

Producción del medicamento

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

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

La formulación del producto farmacológico es como se describe en la Tabla 3 a continuación:

25 Tabla 3: especificación del producto farmacológico

Componente	Composición cualitativa	Función	Referencia a estándar de calidad
Cannabidiol (CBD)	25 mg/ml o 100 mg/ml	Activo	Interno
Etanol anhidro	79,0 mg/ml	Excipiente	Ph. Eur.
Sucralosa	0,5 mg/ml	Endulzante	Interno
Saborizante de frutilla	0,2 mg/ml	Saborizante	Interno
Aceite de sésamo	c.s. para 1,0 ml	Excipiente	Ph. Eur.

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

Se requiere un endulzante y saborizante de frutas para mejorar la palatabilidad de la solución de aceite de sésamo.

30 Se requirió etanol para solubilizar el endulzante y el saborizante.

La composición puede ser sustancialmente equivalente, lo que significa que los ingredientes funcionales pueden variar de la composición cualitativa especificada en la Tabla 3 en una cantidad de hasta el 10%.

35 El ejemplo 1 a continuación describe el uso de un extracto de cannabis altamente purificado que comprende cannabidiol (CBD) en un ensayo clínico en humanos. El ejemplo 1 describe datos producidos en un estudio de grupo paralelo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de CBD altamente purificado como terapia complementaria en el tratamiento de primera línea de la esquizofrenia o trastorno psicótico relacionado.

Ejemplo 1: eficacia del cannabidiol como terapia complementaria en el tratamiento de primera línea de esquizofrenia o trastorno psicótico relacionado

Materiales y métodos

5 Se llevó a cabo un estudio de ocho semanas, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos con el objetivo de determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del CBD altamente purificado como terapia complementaria en el tratamiento de primera línea de esquizofrenia o trastorno psicótico relacionado.

Este estudio evaluó la eficacia del CBD altamente purificado en comparación con el placebo en la puntuación PANSS total del participante, puntuaciones "P", "N", "G", SANS y BACS.

10 Los cambios desde el inicio en las puntuaciones de PANSS (total, 'P', 'N' y 'G'), SANS y BACS se registraron al inicio del estudio (inicio) y al final del tratamiento (después de 6 semanas de tratamiento con CBD o placebo).

15 Para su inclusión en el estudio, los participantes debían ser hombres o mujeres de 18 a 65 años, diagnosticados con esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado (como un trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme) según lo definido por el manual "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version 4". Los participantes deben haber sido tratados durante un mínimo de cuatro semanas y estar en una dosis estable de su medicación antipsicótica actual. Los participantes también deben tener un puntaje PANSS total superior a 60 y no respondieron previamente a uno o más medicamentos antipsicóticos de primera línea. Una puntuación PANSS superior a 60 infiere que el paciente tiene síntomas relacionados con la esquizofrenia o trastornos relacionados.

20 Los participantes fueron asignados al azar a uno de los dos grupos de tratamiento, cada uno con 39 participantes. El tratamiento se administró como una solución oral de 5 ml de CBD (100 mg/ml) para tomar dos veces al día o 5 ml de solución oral de placebo para dos veces al día.

Cuestionario completado

Escala de síndrome positivo y negativo (PANSS)

25 PANSS es una escala médica completada por un evaluador capacitado y se utiliza para medir la gravedad de los síntomas de los participantes con esquizofrenia o trastorno psicótico relacionado. El nombre se refiere a los dos tipos de síntomas en la esquizofrenia, según lo definido por la American Psychiatric Association: síntomas positivos, que se refieren a un exceso o distorsión de las funciones normales (por ejemplo, alucinaciones y delirios), y síntomas negativos, que representan una disminución o pérdida de funciones normales.

30 Es un instrumento de calificación de 30 ítems que evalúa los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, así como los síntomas de la psicopatología general. La puntuación total de PANSS se deriva de la suma de los 30 ítems y los ítems de PANSS también se agrupan en tres subescalas: positiva ('P'), negativa ('N') y general ('G'). Los ítems individuales se clasifican en una escala de siete puntos, donde 1 = ausente y 7 = extremo. Esta escala se midió en cada visita de evaluación (Visita 1-4).

El puntaje mínimo del sistema de puntaje PANSS es de 30 y se considera que los pacientes con un puntaje superior a 60 todavía sufren síntomas psicóticos.

35 La escala PANSS 'P' mide la gravedad de:

- i) Delirios
- ii) Desorganización conceptual
- iii) Alucinaciones
- iv) Hiperactividad
- 40 v) Grandiosidad
- vi) Sospecha/persecución
- vii) Hostilidad

La escala PANSS 'N' mide la gravedad de:

- i) Afecto embotado
- 45 ii) retraimiento emocional
- iii) Mala relación

- iv) Retraimiento social pasivo/apático
- v) Dificultad en el pensamiento abstracto.
- vi) Falta de espontaneidad y flujo de conversación
- vii) pensamiento estereotipado

5 La escala de psicopatología PANSS 'G' mide la gravedad de:

- i) preocupación somática
- ii) Ansiedad
- iii) Sentimientos de culpa
- iv) Tensión

10 v) Manierismos y posturas

- vi) Depresión
- vii) Retraso motor
- viii) Falta de cooperación
- ix) Contenido de pensamiento inusual

15 x) Desorientación

- xi) Mala atención
- xii) Falta de juicio y perspicacia
- xiii) Perturbación de la volición
- xiv) Mal control de los impulsos

20 xv) Preocupación

- xvi) Evitación social activa

Escala para la evaluación de síntomas negativos (SANS)

25 SANS evalúa cinco complejos de síntomas para obtener clasificaciones clínicas de síntomas negativos en participantes con esquizofrenia o trastorno psicótico relacionado. Ellos son: embotamiento afectivo; alogia (pensamiento empobrecido); avolición/apatía; anhedonia/asocialidad; y perturbación de la atención.

Las evaluaciones se llevan a cabo en una escala de seis puntos (0 = nada a 5 = grave). Esta escala se midió en cada visita de evaluación (Visita 1 - 4).

Breve evaluación de la cognición en la esquizofrenia (BACS)

30 El BACS es un instrumento utilizado para evaluar los aspectos de la cognición que se encuentran más deteriorados y más fuertemente correlacionados con el resultado en participantes con esquizofrenia o trastorno psicótico relacionado. El BACS produce una alta tasa de finalización en participantes con esquizofrenia o trastorno psicótico relacionado.

35 El BACS consta de seis dominios: memoria verbal; memoria de trabajo velocidad motriz; fluidez verbal; atención y rapidez en el procesamiento de la información y funciones ejecutivas. Se obtiene un puntaje para cada dominio y también se calcula un puntaje de resumen compuesto como el promedio de las puntuaciones de los seis dominios. Un aumento en la puntuación es indicativo de una mejora en la cognición.

Este instrumento se evaluó en cada visita de evaluación (Visitas 1-4).

Resultados

40 El cambio en las puntuaciones iniciales registradas para los participantes que tomaron CBD o placebo se resumen en las Tablas 4a y 4b a continuación.

Tabla 4a. Cambio en las puntuaciones iniciales para CBD o placebo

	CBD	Placebo	Valor P (diferencia)
Puntuación PANSS total	-11,4	-8,6	P=0,1332 (-2,8)
Puntuación PANSS 'P'	-3,1	-1,8	P=0,0188 (-1,4)
Puntuación PANSS 'N'	-3,1	-3,0	P=0,8841 (-0,1)
Puntuación PANSS 'G'	-5,3	-4,0	P=0,1963 (-1,3)
Puntuación SANS total	-9,5	-5,9	P=0,1168 (-3,5)
Puntuación compuesta BACS	3,5	2,2	P=0,0677 (1,3)
BACS subdominio 1 memoria verbal	2,1	2,0	P=0,9933 (0,1)
BACS subdominio 2 memoria de trabajo	1,8	0,8	P=0,1414 (1,0)
BACS subdominio 3 velocidad motora	6,2	2,0	P=0,0439 (4,2)
BACS subdominio 4 fluidez verbal	4,3	3,9	P=0,8059 (0,4)
BACS subdominio 5 atención y velocidad de procesamiento de la información	4,4	3,5	P=0,5915 (0,9)
BACS subdominio 6 función ejecutiva	2,0	0,6	P=0,0682 (1,4)

La Tabla 4a muestra que, cuando se compararon los datos de los dos grupos, activo y placebo, utilizando el análisis de covarianza, se encontró un valor P estadísticamente significativo en la puntuación PANSS 'P' para los participantes tratados con CBD. Esto fue muy sorprendente dado que los pacientes eran considerados pacientes resistentes al tratamiento.

También se observó que la puntuación compuesta BACS se acercaba a la significación estadística y para el subdominio de la velocidad motriz se registraba un valor P estadísticamente significativo. Además, en los subdominios de la memoria de trabajo y la función ejecutiva se observó un resultado casi estadísticamente significativo.

Tabla 4b. Estado del respondedor para el cambio en las puntuaciones iniciales para CBD o placebo

	CBD (%)	Placebo (%)	Valor P
Puntuación PANSS total	28,6	13,6	P=0,0896
Puntuación PANSS 'P'	42,9	22,7	P=0,0679
Puntuación PANSS 'N'	26,2	25,0	P=0,7951
Puntuación PANSS 'G'	28,6	18,2	P=0,2598

La Tabla 4b muestra que, al final del período de tratamiento, se consideró que el 28,6% de los pacientes que tomaban CBD respondían al cuestionario PANSS en su conjunto.

Además, un 42,9% de los participantes demostró una respuesta a las preguntas positivas del cuestionario PANSS.

Evaluación de la medicación antipsicótica concomitante

Para evaluar el uso concomitante de CBD con la medicación antipsicótica existente, se analizaron los datos para determinar las puntuaciones individuales relacionadas con los diferentes tipos de medicación antipsicótica existente que el participante estaba tomando durante el estudio.

Los participantes en el estudio estaban tomando uno de los siguientes medicamentos; aripiprazol, olanzapina, risperidona, amisulprida, quetiapina, clozapina, flupentixol, zuclopentixol, paliperidona y zispradona. Se presentan datos para aripiprazol, olanzapina, risperidona, amisulprida y quetiapina. El número de participantes que tomaron clozapina, flupentixol, zuclopentixol, paliperidona y zispradona fue demasiado pequeño para el análisis individual y,

por lo tanto, los datos de estos medicamentos están representados bajo el título “otros”.

Las siguientes tablas (Tablas 5 a 7) detallan estos hallazgos.

Tabla 5. Cambio en las puntuaciones iniciales para CBD o placebo en PANSS total

	CBD	Placebo	Valor P (diferencia)
Todos los pacientes	-11,4	-8,6	P=0,1332 (-2,8)
Aripiprazol	-12,3	-6,1	P=0,1220 (-6,2)
Olanzapina	-17,5	-6,8	P=0,0067 (-10,7)
Risperidona	-7,8	-9,6	P=0,6470 (1,8)
Amisulprida	-11,3	-19,2	P=0,5543 (7,9)
Quetiapina	-7,5	-12,5	P=0,6640 (5,1)
Otros	-10,3	0,3	P=0,2746 (-10,6)

- 5 Estos datos demuestran que la combinación de CBD con olanzapina produjo un PANSS total estadísticamente significativo en comparación con todos los otros medicamentos antipsicóticos que se usaron concomitantemente durante el estudio. Este sorprendente resultado sugiere que la combinación de CBD más olanzapina sería beneficiosa en el tratamiento holístico de la esquizofrenia o trastornos psicóticos relacionados, es decir, tratar no solo los síntomas positivos sino también los síntomas negativos y generales de, por ejemplo, la esquizofrenia.

10 Tabla 6. Cambio en las puntuaciones iniciales para CBD o placebo en la puntuación PANSS ‘P’

	CBD	Placebo	Valor P (diferencia)
Todos los pacientes	-3.1	-1.8	P=0,0188 (-1,4)
Aripiprazol	-3.8	-0.8	P=0,0345 (-3,1)
Olanzapina	-3.9	-2.5	P=0,1434 (-1,5)
Risperidona	-2,6	-1,8	P=0,4625 (-0,8)
Amisulprida	-4,0	-3,5	P=0,8241 (-0,5)
Quetiapina	-1,7	-2,3	P=0,7905 (0,6)
Otros	-1,4	-1,2	P=0,9550 (-0,2)

- 15 Como se puede ver en la Tabla 6, la combinación de CBD y aripiprazol fue estadísticamente significativa en comparación con la combinación con otros medicamentos antipsicóticos. Este sorprendente resultado sugiere que la combinación de CBD con aripiprazol puede ser beneficiosa en el tratamiento o la reducción de la gravedad de los síntomas positivos asociados con la esquizofrenia o el trastorno psicótico relacionado. Tales síntomas incluyen: delirios; desorganización conceptual; alucinaciones; hiperactividad; grandiosidad; sospecha/persecución; y hostilidad.

Tabla 7. Cambio en las puntuaciones iniciales para CBD o placebo en la puntuación SANS

	CBD	Placebo	Valor P (diferencia)
Todos los pacientes	-9,5	-5,9	P=0,1168 (-3,5)
Aripiprazol	-4,7	-3,3	P=0,7642 (-1,4)
Olanzapina	-20,5	-6,3	P=0,0050 (-14,3)
Risperidona	-3,6	-6,7	P=0,2955 (3,1)

	CBD	Placebo	Valor P (diferencia)
Amisulprida	-2,4	-19,1	P=0,0687 (16,6)
Quetiapina	-10,4	-5,0	P=0,3150 (-5,4)
Otros	-10,6	-2,3	P=0,3359 (-8,3)

- 5 La Tabla 7 detalla el resultado estadísticamente significativo obtenido de la combinación de CBD con olanzapina en la reducción de la severidad de la puntuación SANS. Por lo tanto, tal combinación podría tener éxito en la reducción de los síntomas negativos registrados por el sistema SANS que incluyen: embotamiento afectivo; alergia (pensamiento empobrecido); avolición/apatía; anhedonia/asocialidad; y perturbación de la atención. Este sorprendente hallazgo tiene implicaciones significativas para el tratamiento.

Evaluación de datos producidos por subescalas SANS

Las cinco subescalas dentro de SANS se analizaron más a fondo para evaluar si la combinación de CBD con medicamentos antipsicóticos podría ser beneficiosa para aspectos específicos de los síntomas negativos.

- 10 Las tablas 8 y 9 detallan los cambios en la línea de base para la subescala 4 (anhedonia/asocialidad) y la subescala 5 (alteración de la atención).

Tabla 8. Cambio en las puntuaciones iniciales para CBD o placebo en la subescala SANS 4

	CBD	Placebo	Valor P (diferencia)
Todos los pacientes	-1,9	-0,7	P=0,0605 (-1,2)
Aripiprazol	-0,2	0,3	P=0,7086 (-0,5)
Olanzapina	-4,9	-1,1	P=0,0071 (-3,7)
Risperidona	-0,4	-1,7	P=0,2800 (1,2)
Amisulprida	-0,1	-1,4	P=0,4357 (1,4)
Quetiapina	-5,1	-0,4	P=0,0017 (-4,8)
Otros	-1,2	-0,3	P=0,5465 (-0,8)

- 15 La Tabla 8 demuestra que, sorprendentemente, la combinación de CBD con olanzapina o CBD con quetiapina pudo producir cambios estadísticamente significativos en la línea de base para la mejora de los síntomas asociados con la subescala SANS 4. El uso concomitante de CBD con olanzapina o quetiapina podría ser beneficioso en el tratamiento de síntomas negativos específicos en la esquizofrenia o trastornos asociados, a saber, anhedonia y asocialidad.

Tabla 9. Cambio en las puntuaciones iniciales para CBD o placebo en la subescala SANS 5

	CBD	Placebo	Valor P (diferencia)
Todos los pacientes	-1,6	-0,9	P=0,0660 (-0,7)
Aripiprazol	-1,3	-0,3	P=0,1133 (-1,0)
Olanzapina	-2,5	-1,5	P=0,3556 (-1,0)
Risperidona	0,1	-0,6	P=0,3302 (0,7)
Amisulprida	-1,0	-2,3	P=0,4023 (1,3)
Quetiapina	-1,8	-0,8	P=0,2701 (-1,1)
Otros	-2,5	-1,0	P=0,4192 (-1,5)

- 20 La Tabla 9 demuestra que los datos recopilados para todos los participantes produjeron un resultado estadísticamente significativo cercano. Por lo tanto, el uso de CBD puede ser beneficioso en el tratamiento de síntomas negativos específicos en la esquizofrenia o trastornos asociados, a saber, alteración de la atención.

Evaluación de datos producidos por síntomas específicos de SANS

Para determinar si el uso de CBD fue beneficioso para síntomas específicos de la escala de evaluación negativa, se realizó un análisis de datos adicional sobre preguntas específicas contenidas en el cuestionario SANS.

- 5 La Tabla 10 describe los datos de la pregunta 15 de SANS, que se incluye en la subescala 3 (avoliación/apatía), las Tablas 11 a 15 describen los datos de las preguntas 18 a 22 de SANS respectivamente, que se incluyen en la subescala 4 (anhedonia/asocialidad) y finalmente las Tablas 16 a 18 describen los datos de las preguntas SANS 23 a 25 que se encuentran en la subescala 5 (alteración de la atención).

Avoliación/apatía

- 10 Tabla 10. Cambio en las puntuaciones iniciales de CBD o placebo en la pregunta 15 de SANS: Impersistencia en la escuela de trabajo

	CBD	Placebo	Valor P (diferencia)
Todos los pacientes	-0,5	-0,1	P=0,0187 (-0,4)
Aripiprazol	-0,3	0,2	P=0,1966 (-0,5)
Olanzapina	-1,2	-0,3	P=0,0242 (-0,9)
Risperidona	-0,3	-0,4	P=0,6285 (0,1)
Amisulprida	-0,5	-0,5	P=0,8729 (0,0)
Quetiapina	-7,5	-12,5	P=0,6640 (5,1)
Otros	-10,3	0,3	P=0,2746 (-10,6)

La Tabla 10 detalla que todos los participantes en el estudio que estaban tomando CBD demostraron un cambio estadísticamente significativo en la línea de base para una mejora de la impersistencia en el trabajo o la escuela. En particular, la combinación de CBD con olanzapina fue de significación estadística.

- 15 Estos datos sugieren que el tratamiento con CBD (con o sin olanzapina) en pacientes que sufren esquizofrenia o un trastorno relacionado puede mejorar los síntomas negativos asociados con la impersistencia en el trabajo o la escuela. De nuevo, estos resultados son sorprendentes.

Anhedonia/asocialidad

- 20 Tabla 11. Cambio en las puntuaciones iniciales para CBD o placebo en la pregunta 18 de SANS: Intereses y actividad recreativa

	CBD	Placebo	Valor P (diferencia)
Todos los pacientes	-0,6	-0,3	P=0,1535 (-0,3)
Aripiprazol	-0,1	0,2	P=0,2979 (-0,3)
Olanzapina	-1,3	-0,5	P=0,0689 (-0,8)
Risperidona	-0,3	-0,6	P=0,4560 (-0,3)
Amisulprida	0,0	-1,0	P=0,3833 (1,0)
Quetiapina	-1,3	0,0	P=0,0233 (-1,3)
Otros	-0,4	-0,2	P=0,8182 (-0,1)

La Tabla 11 demuestra que la combinación de CBD con quetiapina produjo un cambio estadísticamente significativo en la puntuación inicial para los intereses y actividades recreativas de los participantes. También hubo un resultado estadísticamente significativo obtenido de la combinación de CBD con olanzapina.

- 25 Estos datos sugieren que, sorprendentemente, el tratamiento conjunto del CBD con quetiapina u olanzapina puede ayudar a reducir los síntomas negativos asociados con la falta de interés en actividades o pasatiempos y la

incapacidad intratable del paciente para involucrarse o disfrutar actividades.

Tabla 12. Cambio en las puntuaciones iniciales para CBD o placebo en la pregunta 19 de SANS: interés y actividad sexual

	CBD	Placebo	Valor P (diferencia)
Todos los pacientes	-0,4	0,0	P=0,0364 (-0,4)
Aripiprazol	-0,1	0,2	P=0,4231 (-0,3)
Olanzapina	-1,0	-0,1	P=0,0794 (-0,9)
Risperidona	0,0	-0,1	P=0,6889 (0,1)
Amisulprida	0,0	0,8	P=0,1971 (-0,8)
Quetiapina	-1,5	0,0	P=0,0501 (-1,4)
Otros	-0,3	-0,3	P=0,9656 (0,0)

5 La tabla 12 detalla que, sorprendentemente, todos los participantes en el estudio que estaban tomando CBD demostraron un cambio estadísticamente significativo en la línea de base para un aumento en la actividad sexual y el interés. En particular, la combinación de CBD con quetiapina fue significativa y la combinación de CBD con olanzapina también se estaba acercando a la significación estadística.

10 Estos datos sugieren que el tratamiento con CBD (con o sin quetiapina u olanzapina) en pacientes que padecen esquizofrenia o un trastorno relacionado puede mejorar los síntomas negativos asociados con la falta de interés y disfrute sexual.

Tabla 13. Cambio en las puntuaciones iniciales para CBD o placebo en la pregunta 20 de SANS: capacidad de sentir cercanía e intimidad

	CBD	Placebo	Valor P (diferencia)
Todos los pacientes	-0,3	0,0	P=0,0918 (-1,1)
Aripiprazol	0,0	0,0	P=0,8965 (0,0)
Olanzapina	-1,0	-0,1	P=0,0069 (-0,9)
Risperidona	0,0	0,0	P=0,8648 (0,0)
Amisulprida	-0,1	-0,2	P=0,8772 (0,1)
Quetiapina	-0,4	-0,1	P=0,1330 (-0,4)
Otros	-0,1	0,3	P=0,2601 (-0,4)

15 La Tabla 13 detalla que todos los participantes en el estudio que estaban tomando CBD demostraron un cambio estadísticamente significativo cercano al valor inicial para un aumento en su capacidad de sentir intimidad y cercanía. Sorprendentemente, la combinación de CBD con olanzapina fue significativa.

20 Estos datos sugieren que el tratamiento con CBD (con o sin olanzapina) en pacientes que padecen esquizofrenia o un trastorno relacionado puede mejorar los síntomas negativos asociados con la falta de capacidad para formar relaciones cercanas e íntimas.

Tabla 14. Cambio en las puntuaciones iniciales de CBD o placebo en la pregunta 21 de SANS: Relaciones con amigos y compañeros

	CBD	Placebo	Valor P (diferencia)
Todos los pacientes	-0,3	-0,3	P=0,8984 (0,0)

Aripiprazol	-0,1	0,0	P=0,8346 (-0,1)
Olanzapina	-0,6	-0,3	P=0,4829 (-0,2)
Risperidona	-0,1	-0,6	P=0,0791 (0,5)
Amisulprida	-0,1	-0,6	P=0,5671 (0,5)
Quetiapina	-0,7	0,0	P=0,0044 (-0,7)
Otros	-0,2	0,0	P=0,6373 (-0,2)

La Tabla 14 detalla que los participantes en el estudio que estaban tomando CBD en combinación con quetiapina demostraron sorprendentemente un cambio estadísticamente significativo en la línea de base para un aumento en sus relaciones con amigos y compañeros.

- 5 Estos datos sugieren que el tratamiento con CBD en combinación con quetiapina en pacientes que padecen esquizofrenia o un trastorno relacionado puede resultar en una mejora de los síntomas negativos asociados con la falta de capacidad para formar relaciones, lo que significa que el paciente no tratado pasa la mayor parte o la totalidad de su tiempo a solas.

- 10 Tabla 15. Cambio en las puntuaciones iniciales para CBD o placebo en la pregunta 22 de SANS: Calificación global de anhedonia

	CBD	Placebo	Valor P (diferencia)
Todos los pacientes	-0,3	-0,1	P=0,1787 (-0,2)
Aripiprazol	0,0	0,0	P=0,9259 (0,0)
Olanzapina	-0,8	-0,2	P=0,0475 (-0,6)
Risperidona	-0,2	-0,2	P=0,9940 (0,0)
Amisulprida	-0,1	-0,2	P=0,8772 (0,1)
Quetiapina	-1,3	-0,2	P=0,1043 (-1,1)
Otros	-0,2	0,0	P=0,6969 (-0,2)

La Tabla 15 detalla que los participantes en el estudio que estaban tomando CBD en combinación con olanzapina demostraron, de manera sorprendente, un cambio estadísticamente significativo en el valor inicial para un aumento en su calificación global de anhedonia.

- 15 Estos datos sugieren que el tratamiento con CBD en combinación con olanzapina en pacientes con esquizofrenia o un trastorno relacionado puede mejorar los síntomas negativos asociados con la anhedonia.

Perturbación de la atención

Tabla 16. Cambio en las puntuaciones iniciales para CBD o placebo en la pregunta 23 de SANS: falta de atención social

	CBD	Placebo	Valor P (diferencia)
Todos los pacientes	-0,5	-0,3	P=0,2445 (-0,2)
Aripiprazole	-0,4	-0,2	P=0,3546 (-0,2)
Olanzapina	-0,9	-0,7	P=0,6757 (-0,2)
Risperidona	0,2	0,0	P=0,5207 (0,2)
Amisulprida	-0,1	-0,6	P=0,4206 (0,5)
Quetiapina	-0,6	-0,1	P=0,0862 (-0,5)

Otros	-0,9	-0,3	P=0,4246 (-0,5)
-------	------	------	-----------------

La Tabla 16 detalla que los participantes en el estudio que estaban tomando CBD en combinación con quetiapina demostraron un cambio estadísticamente significativo en la línea de base para una mejora en su falta de atención social.

- 5 Estos datos sugieren que el tratamiento con CBD en combinación con quetiapina en pacientes que sufren esquizofrenia o un trastorno relacionado puede dar lugar a una mejora de los síntomas negativos asociados con la falta de atención social, lo que significa que el paciente no tratado puede parecer tener una concentración deficiente cuando juega juegos, leer o mirar televisión.

- 10 Tabla 17. Cambio en las puntuaciones iniciales para CBD o placebo en la pregunta 24 de SANS: Falta de atención durante la prueba de estado mental

	CBD	Placebo	Valor P (diferencia)
Todos los pacientes	-0,6	-0,3	P=0,0610 (-0,3)
Aripiprazol	-0,5	-0,1	P=0,1740 (-0,4)
Olanzapina	-0,7	-0,5	P=0,5922 (-0,2)
Risperidona	-0,1	-0,4	P=0,4231 (0,3)
Amisulprida	-0,8	-0,7	P=0,8060 (-0,2)
Quetiapina	-0,9	-0,4	P=0,4421 (-0,6)
Otros	-1,3	0,3	P=0,0654 (-1,6)

La Tabla 17 detalla que los participantes en el estudio que estaban tomando CBD demostraron un cambio casi estadísticamente significativo en la línea de base para una mejora en su falta de atención durante las pruebas de estado mental.

- 15 Estos datos sugieren que el tratamiento con CBD en pacientes que sufren esquizofrenia o un trastorno relacionado puede mejorar los síntomas negativos asociados con la falta de atención durante las pruebas de estado mental, lo que significa que el paciente no tratado puede tener un mal desempeño en pruebas simples de funcionamiento intelectual a pesar de una educación adecuada y capacidad intelectual.

Tabla 18. Cambio en las puntuaciones iniciales para CBD o placebo en la pregunta 25 de SANS: calificación global de atención

	CBD	Placebo	Valor P (diferencia)
Todos los pacientes	-0,5	-0,2	P=0,0773 (-0,2)
Aripiprazol	-0,4	0,0	P=0,0412 (-0,4)
Olanzapina	-0,9	-0,3	P=0,1064 (-0,6)
Risperidona	0,0	-0,2	P=0,3389 (0,2)
Amisulprida	0,0	-1,0	P=0,0756 (1,0)
Quetiapina	-0,5	-0,1	P=0,2697 (-0,4)
Otros	-0,3	-1,1	P=0,1763 (0,8)

- 20 La Tabla 18 detalla que todos los participantes en el estudio que estaban tomando CBD demostraron un cambio casi estadísticamente significativo en la línea de base para un aumento en la calificación global de atención. Sorprendentemente, la combinación de CBD con aripiprazol produjo un cambio en la línea de base que fue de significación estadística.

- 25 Estos datos sugieren que el tratamiento con CBD (con o sin aripiprazol) en pacientes que padecen esquizofrenia o un trastorno relacionado puede mejorar los síntomas negativos asociados con la falta de atención.

Conclusiones

Estos datos indican que el CBD solo o en combinación con ciertos medicamentos antipsicóticos fue capaz de reducir significativamente muchos de los síntomas en una alta proporción de pacientes que no responden bien a los tratamientos antipsicóticos existentes.

- 5 Fue sorprendente que en este grupo de pacientes que tenían una puntuación PANSS superior a 60 o que habían fallado previamente a un antipsicótico de primera línea, mostraran respuestas estadísticamente significativas en varias áreas.

En particular, se observó que el CBD en combinación con antipsicóticos particulares, a saber, olanzapina, quetiapina o aripiprazol, produjeron efectos estadísticamente significativos e inesperados en una variedad de síntomas en
10 pacientes con esquizofrenia o trastorno relacionado.

Esto fue particularmente sorprendente ya que la combinación de CBD con otros antipsicóticos como la risperidona o amisulprida no produjo ningún resultado significativo, de hecho, en algunos de los parámetros medidos, tales combinaciones fueron perjudiciales.

- 15 También fue sorprendente observar que el CBD pudo tratar los síntomas negativos asociados con la esquizofrenia, ya que estos síntomas son muy difíciles de tratar; de hecho, no hay medicamentos disponibles para tratar tales síntomas en la esquizofrenia o trastornos relacionados.

También se prevé que los subgrupos de pacientes con esquizofrenia, incluidos aquellos en una fase prodrómica y la población pediátrica, también puedan beneficiarse del tratamiento con CBD solo o en combinación con ciertos medicamentos antipsicóticos.

- 20 Referencias:

Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt B, McGlashan TH, Perkins DO et al. North American prodrome longitudinal study: a collaborative multisite approach to prodromal schizophrenia research. *Schizophr Bull* 2007; 33 (3): 665-72.

- 25 Castle E; Wessely S, Der G, Murray RM. The incidence of operationally defined schizophrenia in Camberwell 1965-84. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 790-4.

Cohen AS, Docherty NM. Affective reactivity of speech and emotional experience in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;69 (1): 7-14.

De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, Daniele F, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Dis* 2003;2: 5 FDA (2006)

- 30 Deiana S. Medical use of cannabis. Cannabidiol: A new light for schizophrenia? *Drug testing and analysis* 5(1) (2013) 46-51.

Foussias and Remington, Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. *Schizophr. Bull* 2010 Mar; 36(2):359-69

- 35 Freeman D, Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Bebbington PE, Dunn G. Acting on persecutory delusions: the importance of safety seeking. *Behav Res Ther* 2007;45 (1): 89-99

Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2002;47 (9): 833-43.

Gomes FV., Llorente R., Del Bel EA., Decreased glial reactivity could be involved in the antipsychotic-like effect of cannabidiol. *Schizophrenia research*. 164 (1-3) (2015) 155-163.

- 40 Gururajan A., Taylor, DA., Malone DT. Cannabidiol and clozapine reverse MK-801-induced deficits in social interaction and hyperactivity in Sprague-Dawley rats. *Journal of Psychopharmacology* 26(10) (2012). 1317-1332.

Iseger et al. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophrenia Research*

Laughren T. and Levin R., Food and Drug Administration Perspective on Negative Symptoms in Schizophrenia as a target for a Drug Treatment Claim. *Schizophrenia Bulletin*. 2006 Apr; 32(2): 220-222

- 45 Lindstrom LH. The effect of long-term treatment with clozapine in schizophrenia: A retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta Psychiatr Scand* 1988;77: 524-29

Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 79-104.

Robson PJ, Guy GW, Di Marzo V. Cannabinoids and Schizophrenia: Therapeutic Prospects. *Curr Pharm Des.* 2014

Sergi MarkJ., Rassovsky Yuri, Widmark Clifford, Reist Christopher, Erhart Stephen, Braff David L., Marder Stephen R., Green Michael F. Social cognition in schizophrenia: Relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophrenia Research* 90 (2007) 316-324

- 5 Sims A. *Symptoms in the Mind: An Introduction to Descriptive Psychopathology* (3rd edition). Edinburgh 2002; Elsevier Science Ltd.

Taylor D. Cannabidiol reverses MK-801 induced social withdrawal in rats. *Acta Pharmacologica Sinica* 27(1) (2006). 78.

- 10 Zuardi AW., Crippa JAS., Dursun SM., MoraisSL., Vilela JAA., Sanches RF., HallakJEC. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. *Journal of Psychopharmacology* 24 (2) (2010) 135-137.

REIVINDICACIONES

1. Cannabidiol (CBD) para uso en el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento, en donde el CBD se usa en combinación con un antipsicótico típico o atípico, para aumentar el efecto del antipsicótico.
- 5 2. CBD para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el antipsicótico típico o atípico se selecciona del grupo que consiste en: aripiprazol, olanzapina, risperidona, amisulprida, quetiapina, clozapina, flupentixol, zuclopentixol, paliperidona y zisprasidona.
3. CBD para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el antipsicótico típico o atípico es aripiprazol.
4. CBD para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tratamiento se dirige a una fase activa de la esquizofrenia.
- 10 5. Una composición para usar en el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento que comprende, como agentes activos, cannabidiol (CBD) en combinación con uno o más antipsicóticos seleccionados del grupo que consiste en: olanzapina y quetiapina, junto con uno o más excipientes.