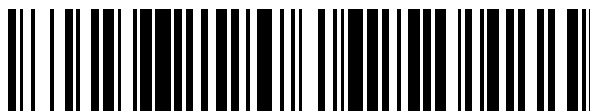


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 744**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2014** **PCT/IL2014/050385**
87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014** **WO14178048**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2014** **E 14791611 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020** **EP 2991733**

54 Título: **Cannabidiol para la prevención y el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped**

30 Prioridad:

02.05.2013 US 201361818525 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2020

73 Titular/es:

MOR RESEARCH APPLICATIONS LTD. (100.0%)
38 Habarzel Street
6971054 Tel Aviv, IL

72 Inventor/es:

YESHURUN, MOSHE

74 Agente/Representante:

VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester

ES 2 788 744 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

Cannabidiol para la prevención y el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden cannabidiol para usar en la prevención y tratamiento de las formas agudas y crónicas de la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD).

10 Antecedentes de la invención

La enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) es una de las complicaciones más frecuentes del trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) alogénicas y se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas. Las tasas de mortalidad como consecuencia directa o indirecta de la GVHD pueden alcanzar el 50 % a pesar del uso profiláctico de fármacos inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, ATG, metotrexato, y mofetil micofenolato que se administran para la prevención de la GVHD. Dos tipos distintos de GVHD se reconocen clínicamente, agudos y crónicos. La forma aguda de la enfermedad usualmente se desarrolla dentro de los primeros tres meses después del trasplante. La piel, hígado y tracto gastrointestinal son los objetivos principales de la GVHD aguda. Los linfocitos del donante recién trasplantados reaccionan a los antígenos de los tejidos del huésped, lo que resulta en daño celular a una variedad de órganos. La tasa de incidencia de GVHD aguda se estima en 30-50 % entre pacientes que reciben trasplante de donantes hermanos de HLA idénticos, y 50-70 % en pacientes que reciben trasplantes no relacionados con HLA compatibles. La GVHD aguda grave (grado III-IV) ocurre en hasta el 20 % de los receptores de donantes relacionados (Champlin, Blood 2000; 95: 3702-3709) y en hasta el 35 % de donantes no relacionados (Castro-Malaspina, Blood 2002; 99:1943-1951, McGlave, Blood 2000; 95:2219-2225, Jagasia, Blood 2012; 119:296-307). Se estima que la mortalidad sin recaída en pacientes que desarrollan GVHD aguda está en el intervalo de 28 % a 92 %. La supervivencia a largo plazo después de la GVHD aguda de grado I es superior al 90 %, en contraste con el 80 %, 30 %, y 10 % para los grados II, III, y IV, respectivamente.

La GVHD crónica ocurre en hasta el 60 % de los pacientes que reciben injertos de médula de hermanos de HLA idénticos y en el 70 % de los pacientes que reciben injertos de médula de donantes alternativos que sobreviven más allá del día 100. (Lee, BBMT 2003; 9: 215-233). Los síntomas de la GVHD crónica generalmente se presentan entre los 3 meses y 2 años después del trasplante alogénico, aproximadamente dos tercios se desarrollan dentro de los primeros 12 meses. Las manifestaciones de la GVHD crónica pueden restringirse a un solo órgano o tejido, pero típicamente involucran a 2 o 3 órganos. Los órganos más comúnmente afectados son la piel, boca, y ojos, y más del 50 % de los pacientes demuestran estas manifestaciones. Otros sitios afectados por la enfermedad incluyen hígado, pulmones, tracto gastrointestinal, sistema musculoesquelético, y órganos genitales femeninos.

La GVHD crónica puede tener consecuencias debilitantes tales como contracturas articulares, pérdida de visión, enfermedad pulmonar terminal, y mortalidad por infección. El riesgo a 3 años de mortalidad sin recaída en pacientes con GVHD crónica está en el intervalo de 28 % a 48 % en dependencia de la extensión de la GVHD. Las tasas de mortalidad aumentan en pacientes con enfermedad extendida (más que una afectación limitada de la piel o hígado), aparición progresiva (GVHD crónica que evoluciona directamente de GVHD aguda), trombocitopenia, y donantes de HLA no idénticos. La tasa de supervivencia global es del 42 %, pero los pacientes con aparición progresiva de GVHD crónica tienen una tasa de supervivencia del 10 %.

En total, solo menos del 20 % de los pacientes trasplantados no desarrollan GVHD aguda o crónica (Flowers, Blood 2011; 117(11): 3214-3219).

Se acepta bien que la GVHD aguda y crónica son procesos diferentes únicos. Este hecho se enfatiza por las observaciones de que la GVHD crónica puede ocurrir sin GVHD aguda previa, y que las intervenciones que tienen éxito en la prevención o tratamiento de la GVHD aguda no suelen disminuir la GVHD crónica (Pavletic, Blood 2005; 106:3308-3313, Thomas hematopoietic cell transplantation, 4a edición, página 1307, Wiley-Blackwell). La mayoría de los investigadores ahora consideran la GVHD crónica como una enfermedad de desregulación inmune que involucra células inmunes derivadas del donante y tejidos y poblaciones celulares del huésped. Es probable que este proceso se inicie por las células T derivadas del donante y sea tanto alorreactivo (dirigido contra los antígenos de histocompatibilidad del receptor) como autorreactivo (dirigido contra los antígenos presentes tanto en el donante como en el receptor). La respuesta inmune activada por tanto continúa sin controlarse por los mecanismos tímicos o periféricos de delección e inmunorregulación. Los mecanismos que promueven la tolerancia del receptor o donante críticos pueden estar ausentes.

El tratamiento convencional de la GVHD crónica requiere períodos prolongados de terapia inmunosupresora sistémica con fármacos potentes tales como los corticosteroides y ciclosporina. Agentes tales como el mofetil micofenolato, rapamicina (sirolimus), imatinib y rituximab se usan en pacientes con GVHD crónica refractaria a los esteroides. Sin embargo, estos tratamientos tienen una efectividad limitada, y con frecuencia causan efectos adversos graves. Solo el 50 % de los pacientes con GVHD crónica son capaces de interrumpir el tratamiento inmunosupresor dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico, y el 10 % requieren un tratamiento continuo más allá de los 5 años. El 40 % restante muere o desarrolla una malignidad recurrente antes de que se resuelva la GVHD crónica. Las tasas de supervivencia a 5 años de

pacientes con GVHD crónica de alto riesgo (recuento de plaquetas <100 000/microlitro o aparición progresiva de aGVHD) es solo del 40-50 %.

Por lo tanto, desarrollar estrategias innovadoras para prevenir y tratar la GVHD es una necesidad insatisfecha importante.

La planta de cannabis (*Cannabis sativa*) se usó con fines médicos durante miles de años. El cannabis medicinal se prescribe hoy en día para la prevención de náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer, y para el tratamiento de la anorexia asociada con el SIDA y el cáncer.

Las plantas de cannabis producen un grupo de productos químicos naturales llamados cannabinoides, entre Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol y ácido ajulémico. El cannabidiol (CBD) se aisló por primera vez por Adams [J. Amer Chem Soc., 6: 2194 (1940)] y su estructura se elucidó por Mechoulam y Shvo en 1963 (Tetrahedron 19: 2073). La síntesis de cannabidiol en su forma racémica y su forma natural se informó en J. Amer. Chem Soc. 87: 3273-3275 (1965), y en Helv. Chim. Acta. 50:719-723 (1967). El cannabidiol es el cannabinoide más abundante, representa hasta el 40 % de los extractos de cannabis, y no tiene efectos psicotrópicos, a diferencia del THC.

Las propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias del cannabidiol se demostraron en modelos animales de diversas enfermedades inflamatorias que incluyen la esclerosis múltiple (Kozela, BJP, 2011), diabetes mellitus (Weiss, Autoinmunidad 2006), enfermedad inflamatoria intestinal (Borrelli, J Mol Med 2009) y artritis reumatoide (Malfait, PNAS 2000). El CBD media sus efectos antiinflamatorios al suprimir la proliferación de células T, mediante el cambio del equilibrio de las citocinas TH1 a Th2, mediante la inhibición de la liberación de citocinas proinflamatorias que incluyen INF γ , TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-17 y mediante la estimulación de la liberación de citocinas antiinflamatorias, que incluyen IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 (Mechoulam, Chem Biodivers 2007, Carrier PNAS 2006, McHugh, Mol Pharmacol 2007, Lee, Int Immunopharmacol 2008, Weis, Autoimmunity 2006, Borrelli, J Mol Med 2009, Kozela, J Neuroimmune Pharmacol 2013, Kozela BJP 2011, Malfait, PNAS 2000).

A diferencia del Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol se une muy débilmente a los receptores CB1 y CB2 [Mechoulam, R. y Nanus, L. Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. Chem Phys Lipids 121 :35-43 (2002)].

El CBD no induce efectos psicoactivos o cognitivos y se tolera bien por los humanos sin efectos adversos significativos [Varga, K., Lake, K., Martin, BR y Kunos, G. El CBD también demostró ser superior al THC, en la inhibición de la liberación de TNF α , IFN γ e IL-1 proinflamatorias por las células mononucleares de sangre periférica. [Watzl, B., Scuderi, P. y Watson, R. R. Influence of marijuana components (THC and CBD) on human mononuclear cell cytokine secretion in vitro. Adv Exp Med Biol 288:63-70 (1991);]

La patente de EE. UU. núm. 6,410,588 describe el uso de cannabidiol para tratar enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn, y preparaciones medicinales que contienen CBD para usar en el tratamiento de tales enfermedades. La solicitud de patente internacional WO2008107879 también divulga el uso de cannabidiol para tratar enfermedades o trastornos asociados con la inflamación.

El documento núm. PCT/IL01/00537 describe composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de cannabidiol que tienen actividad analgésica, ansiolítica, anticonvulsiva, neuroprotectora, antipsicótica y anticancerígena.

La solicitud de patente internacional WO2013025984 divulga métodos y composiciones para bloquear el rechazo de tejido foráneo y prolongar los injertos en un receptor de trasplante mediante la administración de un agonista selectivo del receptor CD2 o CB1/CB2.

"Safety and Efficacy of Cannabidiol for Grade I/II Acute Graft Versus Host Disease (GVHD) After Allogeneic Stem Cell Transplantation", (URL: <http://trialbulletin.com/lib/entry/ct-01596075>) es una página web que resume un diseño de ensayo clínico para investigar el efecto del cannabidiol en la GVHD aguda o crónica.

Nagarkatti, y otros, ((2010), Trends in Pharmacological Sciences, 31(8): 345-350) sugieren una función teórica para el uso de cannabinoides en la prevención del rechazo de aloinjertos.

Pandey y otros, ((2011), Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 338(3): 819-828) divulga que el tratamiento con THC reduce la expansión de las células T efectoras derivadas de donantes y bloquea la muerte de las células inmunes derivadas del huésped y promueve las células T reguladoras Foxp3+.

Aunque la técnica anterior enseña varios posibles efectos terapéuticos y usos del CBD no describe ni sugiere el uso de CBD o derivados de este en el tratamiento de la GVHD.

Por lo tanto, es un objeto de la invención proporcionar composiciones de cannabidiol para usar en la prevención y tratamiento de la GVHD.

Un objeto adicional de la invención es la provisión de un método para tratar y prevenir la aparición de GVHD mediante la administración de una composición de cannabidiol a un paciente sometido a trasplante.

5 Otro objeto adicional de la invención es la provisión del uso de composiciones de cannabidiol en la preparación de medicamentos para la prevención o tratamiento de la GVHD.

Otros propósitos y ventajas de esta invención aparecerán a medida que avance la descripción.

Resumen de la invención

10

La presente invención proporciona una composición que comprende un cannabidiol para usar en la prevención y tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped GVHD en un sujeto que necesita de esta.

15

El método comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de cannabidiol. En algunas modalidades, el sujeto es un paciente sometido a trasplante. De acuerdo con una modalidad específica, el sujeto es un paciente sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas.

20

En algunas modalidades específicas, las células madre hematopoyéticas alogénicas trasplantadas en el sujeto se reciben de un hermano o un donante no relacionado, de injertos de células madre hematopoyéticas de sangre periférica o médula ósea.

Las fuentes alternativas de injertos de células madre hematopoyéticas son las unidades de sangre del cordón umbilical, sangre periférica haploidentica o células madre de la médula ósea.

25

De acuerdo con algunas modalidades de la invención, el cannabidiol se administra a un paciente antes y/o después del trasplante. En algunas modalidades específicas el método también puede comprender la etapa de administrar al menos un agente terapéutico adicional. En algunas modalidades, el cannabidiol se administra oralmente en dosis de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 600 mg en cada administración de una vez a tres veces al día.

30

De acuerdo con otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar la GVHD que comprende cannabidiol y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

35

Los inventores de la presente solicitud encontraron sorprendentemente que la administración de una composición que comprende cannabidiol a pacientes trasplantados mostró una mejora significativa en términos de reducción en la incidencia y gravedad de las formas agudas y crónicas de la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD).

40

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar la GVHD aguda y/o crónica, como se especifica en la presente descripción a continuación, que comprende cannabidiol. Las composiciones de la invención pueden comprender también opcionalmente al menos un vehículo, diluyente, excipiente y/o aditivo farmacéuticamente aceptables.

45

Ahora se reconocen dos categorías principales de GVHD. La GVHD aguda ocurre usualmente dentro de los 100 días después del trasplante, mientras que la GVHD crónica ocurre usualmente después de los 100 días posteriores al trasplante.

50

La GVHD aguda y crónica son trastornos distintos, que involucran diferentes subconjuntos de células inmunes, diferentes perfiles de citocinas, diferentes objetivos del huésped y responden de manera diferente al tratamiento.

55

El objetivo de la terapia para la GVHD aguda y crónica es detener el proceso inmunológico destructivo, aliviar los síntomas, y prevenir la progresión de la enfermedad que puede conducir a una discapacidad irreversible o a la muerte. Los componentes principales de la terapia para la GVHD incluyen el tratamiento sistémico con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores integrados con terapia auxiliar (tratamiento no sistémico dirigido a controlar los síntomas tales como corticosteroides tópicos, y gotas oculares de ciclosporina) y cuidados de apoyo (intervenciones dirigidas al control de los síntomas específicos o sistémicos tales como antibióticos para la prevención de infecciones y terapia física). El tratamiento sistémico inicial más ampliamente usado para la GVHD aguda y crónica se basa en la prednisona sola o en conjugación con ciclosporina o tacrolimus. Sin embargo, los tratamientos actuales, así como los tratamientos disponibles de segunda línea, no son suficientes, causan muchos efectos secundarios y son intolerables en muchos casos.

60

Cannabis sativa, también denominada marihuana, es una planta conocida por sus efectos médicos, que incluyen el alivio de náuseas y vómitos, de anorexia y de pérdida de peso.

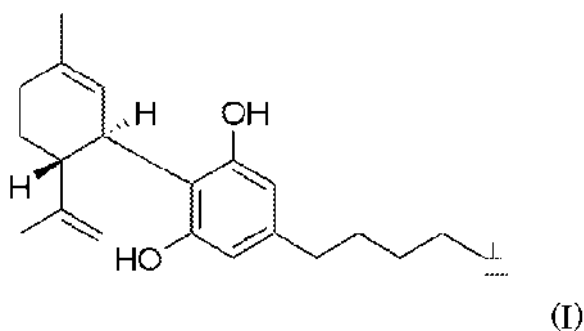
65

La planta produce una variedad de cannabinoides, que incluyen Δ^9 tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol. El término "cannabinoides" se refiere a una familia heterogénea de moléculas que usualmente exhiben propiedades farmacológicas al interactuar con receptores específicos. Hasta ahora, se identificaron dos receptores de membrana para los

cannabinoides, ambos acoplados a la proteína G y denominados CB1 y CB2. Mientras que los receptores CB1 se expresan principalmente en el sistema nervioso central y periférico, se informó que los receptores CB2 se detectan más abundantemente en las células del sistema inmune.

5 El THC es el principal cannabinoide psicoactivo en cannabis y se usa como tratamiento para una serie de afecciones médicas. Sin embargo, su uso se limita fuertemente por los inevitables efectos psicotrópicos.

10 El cannabidiol constituye hasta el 40 % de los extractos de *Cannabis sativa*, y se reconoce como un importante cannabinoide no psicoactivo, con una notable falta de acciones cognitivas y psicoactivas. El CBD tiene potentes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Se demostró que el CBD inhibe el crecimiento de células cancerosas y reduce la ansiedad y las náuseas. El CBD, también denominado 2-[(6R)-3-metil-6-prop-1-en-2-il-1-ciclohex-2-enil]-5-pentilbenceno-1,3-diol, tiene la fórmula molecular de $C_{21}H_{30}O_2$. La estructura química del CBD se muestra en la Fórmula I:



El cannabidiol es insoluble en agua, pero soluble en solventes orgánicos, tal como el aceite.

30 La amplia gama de efectos terapéuticos puede explicarse por los múltiples mecanismos de acción del cannabidiol. A pesar de su baja afinidad por los receptores CB1 y CB2, el cannabidiol es capaz de antagonizar los agonistas de los receptores CB1/CB2. Se informó que puede funcionar como un agonista inverso del receptor CB2 y esto puede en parte, contribuir a sus propiedades antiinflamatorias ampliamente documentadas.

35 Otros mecanismos de acción incluyen el antagonismo del receptor GPR55 recientemente descubierto; agonismo de los receptores vaniloides tipo 1 y tipo 2; agonismo de 5-HT1A y regulación del calcio intracelular.

40 La seguridad del cannabidiol se demostró en varios estudios clínicos realizados en pacientes que padecían de trastornos psicológicos o neurológicos. Los informes indican que la administración de cannabidiol en dosis de hasta 1500 mg por día resultó sin ningún efecto adverso significativo.

45 Los inventores observaron sorprendentemente un alivio notable de los síntomas asociados con la GVHD aguda y crónica en pacientes trasplantados que fumaban cannabis con el fin de controlar el dolor y las náuseas. Interesantemente, esos pacientes también informaron un aumento en la gravedad de los síntomas de la GVHD al dejar de fumar.

Las observaciones anteriores, junto con las propiedades antiinflamatorias del CBD, así como la falta de efecto psicotrópico y la baja toxicidad del compuesto, llevaron a los inventores a examinar los efectos terapéuticos y profilácticos del CBD en la GVHD crónica.

50 La presente invención ahora demuestra los efectos beneficiosos del tratamiento con cannabidiol para la prevención o tratamiento de la GVHD aguda y crónica en pacientes trasplantados. Más específicamente, la presente invención demuestra que el tratamiento con las composiciones de cannabidiol de la invención reduce significativamente la incidencia de la GVHD aguda y crónica y su gravedad, así como otras complicaciones asociadas con la enfermedad tales como infecciones. Por consiguiente, el tratamiento con las composiciones de cannabidiol de la invención previene el desarrollo de síntomas y signos asociados con la GVHD de los diversos órganos y sistemas, que incluyen piel, uñas, boca, ojos, genitales femeninos, tracto gastrointestinal, hígado, pulmones, músculos, fascia y articulaciones. Las composiciones de acuerdo con la presente invención también parecen mejorar, o resolver la GVHD aguda y crónica.

60 Por tanto, en el primer aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende un cannabidiol para su uso en la prevención, tratamiento, mejora o curación de la GVHD aguda y crónica. El método de la invención comprende la etapa de administrar a un sujeto que necesita de esta una cantidad terapéuticamente efectiva de cannabidiol o cualquier composición farmacéutica que lo comprenda.

65 Cabe señalar que el cannabidiol de acuerdo con la presente invención es un producto natural extraído de *Cannabis sativa*, o un producto sintético. Siempre que se haga referencia en la presente descripción a "*Cannabis sativa*", lo mismo se aplica

también a otras plantas de *Cannabis* que producen cannabidiol, que incluyen *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*. *Cannabis sativa* se menciona en la presente descripción específicamente, en aras de la brevedad.

- 5 El cannabidiol, de acuerdo con la presente invención, puede administrarse a pacientes antes o después de cualquier tipo de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas, que incluyen, pero no se limitan al trasplante de sangre de cordón umbilical, trasplante de células madre de sangre periférica o de médula ósea haploidéntica, y trasplante de células madre de sangre periférica o de médula ósea de donante hermano o no relacionado.
- 10 La administración de las composiciones de cannabidiol a un paciente destinado a someterse a un trasplante puede comenzar entre 14 y 5 días antes del procedimiento médico, más específicamente 8 días antes del trasplante. Alternativamente, el tratamiento con las composiciones de cannabidiol puede comenzar entre 1 y 30 días después del trasplante, más específicamente, 1 día después del trasplante.
- 15 En algunas modalidades específicas, el método de la invención puede comprender también opcionalmente la etapa de administrar al menos un agente terapéutico adicional, que incluye fármacos usados actualmente que se administran a pacientes trasplantados. Estos agentes terapéuticos adicionales, específicamente, cualquier agente inmunomodulador o medicamento conocido, pueden combinarse con cannabidiol o pueden administrarse separadamente en una etapa separada adicional que tiene un modo de administración diferente opcional.
- 20 En modalidades más específicas, el método opcionalmente también comprende la etapa de administrar al menos un agente terapéutico adicional que incluye, pero no se limita a medicamentos actualmente disponibles, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, metotrexato, mofetil micofenolato, sirolimus, ATG, imatinib u otros TKI, azatioprina, pentostatina, talidomida, retinoides, anti-CD20, anti-CD52, ECP, corticosteroides y células madre mesenquimales.
- 25 Las composiciones farmacéuticas que contienen cannabidiol de acuerdo con la presente invención pueden administrarse para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En la aplicación terapéutica, las composiciones se administran a un paciente que ya padece GVHD aguda o crónica en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente la afección y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como una "dosis terapéuticamente efectiva". En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen cannabidiol se administran a un paciente que
- 30 está en riesgo de desarrollar GVHD aguda y/o crónica, es decir, un paciente que se encuentra antes o después de un trasplante alogénico. Tal cantidad se define como una "dosis profilácticamente efectiva". Las cantidades efectivas tanto para fines profilácticos como terapéuticos dependerán del riesgo de desarrollar GVHD, la gravedad de la condición de GVHD y el estado general del paciente, pero generalmente están en el intervalo de aproximadamente 0,01 a
- 35 aproximadamente 10 mg/Kg de peso corporal, específicamente, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg/Kg de cannabidiol por día.
- Las administraciones únicas o múltiples en un programa diario pueden llevarse a cabo con niveles de dosis seleccionados por el médico tratante. Debe notarse que las dosis de cannabidiol pueden elevarse todos los días durante el período de tratamiento de acuerdo con la respuesta clínica del paciente, siempre que no existan efectos secundarios significativos
- 40 relacionados con el medicamento.
- Adicionalmente, la administración de cannabidiol de acuerdo con la invención, o de las composiciones farmacéuticas que comprenden cannabidiol, puede ser periódica, por ejemplo, la administración periódica puede realizarse dos veces al día, tres veces al día, o al menos una vez al día durante de 7 días a 180 días, con mayor preferencia de 90 a 180 días después
- 45 del trasplante para la prevención de la GVHD y de 7 días a 12 meses (o más) para el tratamiento de la GVHD.
- Las modalidades específicas de la invención se refieren al uso típicamente de dos dosis por día, cada una de las cuales contiene al menos 10 mg de cannabidiol, pero usualmente no más de una dosis diaria de 600 mg, con mayor preferencia
- 50 cada dosis que contiene 300 mg administrados dos veces al día.
- En modalidades específicas, una concentración ejemplar de cannabidiol en aceite, por ejemplo, aceite de oliva, efectiva para la prevención y/o tratamiento de la GVHD, puede típicamente estar en el intervalo de entre aproximadamente 1 % peso/volumen y aproximadamente 3 % peso/volumen, más específicamente, 2,5 % peso/volumen.
- 55 Debe notarse que las composiciones de cannabidiol de acuerdo con la presente invención pueden prepararse en cualquier tipo de aceite, tal como aceite de canola, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de maíz, o aceite de parafina.
- La administración de composiciones farmacéuticas que comprenden cannabidiol de acuerdo con la invención para la
- 60 prevención, tratamiento y mejora de la GVHD en cualquier forma, puede ser una cualquiera de oral, sublingual, bucal, rectal, vaginal, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal o por inhalación nasal o vía oral.
- Las composiciones y formulaciones para la administración oral incluyen polvos o gránulos, suspensiones o soluciones en
- 65 agua o medios no acuosos, cápsulas, sobres, pastillas (incluso rellenas de líquido), masticables, multipartículas y nanopartículas, geles, solución sólida, liposoma, películas, óvulos, aerosoles o tabletas. Pueden ser deseables espesantes, agentes saborizantes, diluyentes, emulsionantes, agentes auxiliares de dispersión o aglutinantes.

Las composiciones farmacéuticas usadas para tratar sujetos que necesitan de estas de acuerdo con la invención, que pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria, pueden prepararse de acuerdo con técnicas convencionales que se conocen bien en la industria farmacéutica. Tales técnicas incluyen la etapa de asociar los
 5 ingredientes activos con el (los) vehículo(s) o excipiente(s) farmacéutico(s). Las composiciones pueden formularse en cualquiera de las muchas formas de dosificación posibles, tales como, pero sin limitarse a, tabletas, cápsulas, jarabes líquidos, geles suaves, supositorios, y enemas. Las composiciones de la presente invención también pueden formularse como suspensiones en medios acuosos, no acuosos o mixtos. La suspensión también puede contener estabilizadores. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen, pero no se limitan a, formulaciones que
 10 contienen liposomas y emulsiones.

Debe entenderse que, en adición a los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica siempre que se tenga en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse como supositorios o enemas.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden presentarse como formulaciones en pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles.

De acuerdo con ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas que comprenden cannabidiol de acuerdo con la presente invención también son útiles para administración parenteral, es decir, subcutáneamente (s.c.), intramuscularmente (i.m.) e intravenosa (i.v.). Las composiciones para administración parenteral comúnmente
 25 comprenden una solución de cannabidiol disuelto en un vehículo aceptable.

En una modalidad, las composiciones de la invención son particularmente adecuadas para administración oral. Las composiciones de cannabidiol pueden administrarse de una o más veces por día a una o más veces por semana, lo que incluye una vez cada dos días. La dosificación depende de la gravedad de los síntomas y de la capacidad de respuesta del
 30 sujeto al tratamiento. El experto en la técnica apreciará que ciertos factores pueden influir en la dosis y el tiempo requeridos para tratar efectivamente a un sujeto, que incluyen, pero no se limitan a la gravedad de la enfermedad, los tratamientos previos, la salud general y/o la edad del sujeto, y otras enfermedades presentes.

La presente invención se refiere al tratamiento de sujetos, o pacientes, que necesitan de este. Por "paciente" o "sujeto que necesita" se entiende cualquier mamífero para el que se desea la administración de la composición de la invención, con el fin de prevenir, superar o ralentizar una afección médica.

Los términos "tratamiento", "prevención" y "profilaxis" se refieren a la gama completa de efectos terapéuticamente positivos de la administración a un sujeto que incluyen la inhibición, reducción de, alivio de, y mitigación de, la GVHD, específicamente, la GVHD aguda y crónica. Más específicamente, el tratamiento o prevención incluye la prevención o aplazamiento del desarrollo de la enfermedad, la prevención o aplazamiento del desarrollo de síntomas y/o una reducción
 40 en la gravedad de tales síntomas que se desarrollarán o se espera que se desarrollen. Estos también incluyen mejorar los síntomas existentes, prevenir síntomas adicionales y mejorar o prevenir las causas subyacentes de los síntomas.

45 Debe notarse que particularmente en el caso de sujetos humanos, la administración de las composiciones de la invención al paciente incluye tanto la autoadministración como la administración al paciente por otra persona.

Proporcionar un "tratamiento preventivo" o "tratamiento profiláctico" es actuar de manera protectora, para defender contra o prevenir algo, especialmente una afección o enfermedad.

50 Como se usa en la presente descripción, "enfermedad", "trastorno", "condición" y lo similar, en lo que se refiere a la salud de un sujeto, se usan indistintamente y tienen significados atribuidos a todos y cada uno de tales términos.

El término "composición farmacéutica" se refiere a un compuesto activo en cualquier forma adecuada para la administración efectiva a un sujeto, por ejemplo, una mezcla del compuesto y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se pretende que signifique cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido o humano que se busca por un investigador, médico, u otro clínico, o por el propio sujeto.

Como se usa en la presente descripción, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo o diluyente que no causa irritación significativa a un sujeto y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

65 Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa una sustancia inerte adicionada a una composición farmacéutica para facilitar aún más la administración del compuesto. Los ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato de

calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Los siguientes ejemplos, que describen aún más la invención, se ofrecen a modo de ilustración y no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

Ejemplos

Ejemplo 1

Prevención de la GVHD aguda y crónica en pacientes con trasplante de células madre alogénicas

Se reclutaron cuarenta y seis (46) pacientes mayores de 18 años sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas en el Rabin Medical Center en Israel. Los pacientes con antecedentes de psicosis o asma, o que consumieron cannabis durante los últimos dos meses antes del trasplante se excluyeron del estudio.

Todos los pacientes recibieron profilaxis para la GVHD estándar que consiste en ciclosporina dos veces al día a partir del día -1 con niveles valle objetivos ≥ 200 ng/mL en combinación con un ciclo corto de metotrexato (15 mg/sqm en el día +1 y 10 mg/ mg/sqm en los días +3 y +6). La mayoría de los pacientes trasplantados de donantes no relacionados recibieron globulina anti-células T (ATG Fresenius) a una dosis baja de 5 mg/kg en los días del -3 al -1.

El agente de investigación, CBD (STI Pharmaceuticals, Brentwood, Essex, Reino Unido) se disolvió en aceite de oliva a una concentración del 2,5 % y se administró oralmente desde el día -7 hasta el día +30. La dosis inicial de CBD fue de 10 mg dos veces al día, y las dosis se duplicaron cada dos días hasta una dosis máxima de 150 mg dos veces al día.

Para estimar el efecto profiláctico y terapéutico del cannabidiol, los pacientes se supervisaron y documentaron cuidadosamente en cuanto a la presentación de síntomas de la GVHD aguda y crónica, el tiempo de aparición, la gravedad de los síntomas, la respuesta al tratamiento, y la ocurrencia de infecciones.

Además, supervisamos secuencialmente un panel de 4 citocinas séricas (receptor 1 soluble de TNF (sTNFR1), receptor soluble de IL-2 alfa (sIL2R-alfa), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), e IL8). Se tomaron muestras de sangre en los días -7(A), 0(B), +14(C), y +28(D). Evaluamos la diferencia en los niveles sanguíneos entre los diversos puntos de tiempo (B-A, C-B y D-C). Los puntos finales primarios fueron la seguridad y la incidencia acumulada de GVHD de grado 2-4 y grado 3-4 por el día +100. Los puntos finales secundarios fueron la incidencia acumulada de GVHD crónica y severa, mortalidad sin recaída (NRM), incidencia de recaída (RI), y supervivencia general (OS). La mortalidad NRM se definió como la muerte mientras el paciente estaba en CR. Las curvas de incidencia acumulada se usaron para la estimación de la GVHD aguda y la GVHD crónica, y se tuvo en cuenta la recaída y la muerte como riesgos competitivos. Las curvas de incidencia acumulada se usaron para la RI y NRM y se tuvo en cuenta la recurrencia de la enfermedad y la muerte como eventos competitivos. Las probabilidades de OS y LFS se calcularon mediante el uso de las estimaciones de Kaplan-Meier.

La mediana de la edad fue de 56 (intervalo, de 22 a 73) años. La mayoría de los pacientes (n=38, 79 %) tenían leucemia aguda y 13 pacientes (27 %) tenían enfermedad quimio-refractaria al momento del trasplante. Veinte pacientes (42 %) recibieron aloinjertos de donantes no relacionados. Treinta y cinco pacientes (73 %) recibieron acondicionamiento mieloablato. La mediana del seguimiento de los supervivientes fue de 10 (intervalo, de 1,3 a 18) meses. La adhesión al fármaco fue buena, con 32 pacientes (70 %) que tomaron el 100 % de las dosis. La no adhesión a la medicación del estudio se debió principalmente a mucositis y náuseas. La mediana de la dosis densa entre los pacientes con no adhesión fue del 86 % (intervalo, de 43 %-96 %). No se observaron toxicidades de grado de 3 a 4 relacionadas con el CBD.

Seis pacientes desarrollaron GVHD aguda de grado de 2 a 4. Dos pacientes tenían una afectación solo intestinal, 3 pacientes tenían afectación de piel e intestino, y 1 paciente tenía afectación de intestino e hígado. La mediana del tiempo hasta el inicio de la GVHD aguda de grado de 2 a 4 fue de 60 días (intervalo, de 41 a 150 días). Las tasas de incidencia acumulada de GVHD aguda de grado de 2 a 4 en el día 100 fue del 12,4 %. Las tasas de incidencia acumulada de GVHD aguda de grado de 3 a 4 en el día 100 fue del 5 %.

Entre los pacientes que sobrevivieron más de 100 días después de HCT (n=33), se produjo GVHD crónica en 11 pacientes (superposición, n=3 y clásica, n=8), con una mediana del tiempo hasta el inicio de 159 (intervalo, de 125 a 335) días. De los 11 pacientes, 8 tenían GVHD crónica limitada con una afectación de grado bajo de la mucosa oral y una elevación leve de las enzimas hepáticas. En los 3 pacientes con GVHD crónica grave la afectación de los órganos incluyó ojos (n=3), boca (n=3), piel (n=3), pulmones (n=2) y musculoesquelético (n=1). Las tasas de incidencia acumulada de GVHD crónica extensiva y general a 1 año fueron de 43 % y 19 %, respectivamente. Las incidencias acumuladas de recaída a los 100 días, 6 meses y 12 meses después de TCH fueron del 12 %, 22 %, y 31 %, respectivamente. La mortalidad sin recaída a los 100 días, 6 meses y 12 meses después de TCH fue del 8,1 %, 11,6 %, y 11,6 %, respectivamente. Las tasas generales de supervivencia a los 100 días, 6 meses y 12 meses después de HCT fueron del 84 %, 76 % y 70 %, respectivamente. Interesantemente, los pacientes con un aumento de los niveles séricos en D-C de IL8 y sIL2R-alfa tenían un riesgo relativo de 3,8 (CI 95 % ,8-17,1, p=.1) y 2,8 (CI 95 % 1,1-7,5, p=.05), respectivamente, para desarrollar GVHD crónica.

5 Los resultados obtenidos indican claramente que la administración de cannabidiol reduce la incidencia y gravedad de la GVHD aguda y crónica después del trasplante de células madre alogénicas. Los hallazgos presentados en la presente descripción demuestran las ventajas concurrentes con la baja toxicidad y la falta de efectos psicotrópicos del cannabidiol en la prevención de la GVHD aguda y crónica.

Ejemplo 2:

10 Se reclutaron doce pacientes mayores de 18 años con GVHD crónica extensiva después de HCT alogénico en el Rabin Medical Center en Israel. Los pacientes que tenían antecedentes de psicosis o asma, o que consumieron cannabis durante los últimos dos meses antes del trasplante se excluyeron del estudio.

15 Los pacientes se trataron a continuación con un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) con o sin prednisona oral. Los pacientes recibieron 50 mg de CBD oral dos veces al día.

Se documentó una mejoría clínica en 6 de 8 pacientes con afectación cutánea, 2 de 3 con afectación pulmonar, 3 de 4 con afectación hepática y 3 de 3 con afectación oral.

20 Los resultados obtenidos indican claramente que la administración de CBD reduce la gravedad de la GVHD crónica.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un cannabidiol para usar en la prevención y el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped GVHD en un sujeto que la necesita.
2. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la GVHD es GVHD aguda.
3. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la GVHD es GVHD crónica.
4. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho sujeto que la necesita es un paciente antes o después de un trasplante.
5. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho trasplante es un trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas.
6. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dichas células madre hematopoyéticas alogénicas se reciben de un hermano o un donante no relacionado.
7. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dichas células madre son células madre de médula ósea, células madre de sangre periférica, células madre de sangre de cordón umbilical, células madre de médula ósea haploidénticas o células madre de sangre periférica haploidénticas.
8. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición se formula para la administración conjunta con al menos un agente terapéutico adicional.
9. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición se formula para la administración oral en dosis de entre 5 mg a 600 mg, opcionalmente para una administración de una a tres veces al día.
10. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición es una composición farmacéutica que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.