



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019012776-3 A2



(22) Data do Depósito: 20/12/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 10/12/2019

(54) Título: NOVAS COMPOSIÇÕES DE CANABINOIDE E MÉTODOS DE USO

(51) Int. Cl.: A61K 31/352; A61K 45/06; A61K 36/185; A61P 25/08.

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2016 US 62/436,861.

(71) Depositante(es): TILRAY, INC..

(72) Inventor(es): CATHERINE JACOBSON; CALEB JOSHUA EADES.

(86) Pedido PCT: PCT IB2017001683 de 20/12/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/115962 de 28/06/2018

(85) Data da Fase Nacional: 19/06/2019

(57) Resumo: A presente divulgação descreve várias novas composições e métodos, em que as referidas composições e métodos compreendem CBD e THC em certas razões relativas.

“NOVAS COMPOSIÇÕES DE CANABINOIDE E MÉTODOS DE USO” REFERÊNCIA REMISSIVA A PEDIDOS CORRELATOS

[001]Este pedido reivindica o benefício sob 35 U.S.C. § 119(e) do Pedido Provisório US 62/436.861 depositado em 20 de dezembro de 2016, cujos conteúdos são incorporados aqui por referência em sua totalidade.

CAMPO

[002]A presente divulgação se refere a novas composições de matéria, incluindo soluções orais, compreendendo canabinoides THC e CBD. A presente divulgação se refere ainda a novos métodos de uso de composições compreendendo THC e CBD.

ANTECEDENTES

[003]Os ingredientes ativos primários na cannabis, THC e CBD, são 21 compostos terpenofenólicos de carbono. Esses dois compostos foram isolados da planta Cannabis há aproximadamente 60 anos e suas estruturas e propriedades químicas foram bem caracterizadas (Gaoni e Mechoulam, 1964). Houve extensas revisões sobre a farmacologia e o potencial terapêutico potencial do THC e do CBD (Kreitzer e Stella, 2009; Pertwee et al., 2010).

[004]Acredita-se que o THC e o CBD exerçam suas ações através do sistema de endocanabinoide, embora o mecanismo de ação do CBD possa incluir receptores e vias fora desse sistema (extensamente revisado por Pertwee et al, 2010). Os receptores de canabinoide primários incluem CB1, com um papel neuromodulador e CB2, com um papel imunomodulador (GW Pharma, 2015). Dentro do cérebro, a distribuição dos receptores de CB1 é heterogênea, sendo responsável por várias propriedades farmacológicas bem documentadas dos agonistas do receptor de CB1, como os fitocannabinoides. O CBD, embora

considerado parte da família dos canabinoides devido à sua estrutura química, não parece ter grande afinidade por nenhum dos receptores de canabinoides (Pacher et al, 2006). Acredita-se que a falta de interação com o receptor de CB1 explique o perfil de segurança bem estabelecido do CBD e a falta de efeito psicotrópico em relação ao THC.

SUMÁRIO

[005]A presente divulgação se baseia, em parte, na surpreendente descoberta de que certas composições da matéria compreendendo os canabinoides CBD e THC em certas razões relativas podem ter utilidade particular, por exemplo, no tratamento ou prevenção de certas doenças, condições ou sintomas.

[006]Em um modalidade da divulgação, é fornecida uma nova composição de matéria em que a composição compreende os canabinoides CBD e THC. Em certas modalidades da divulgação, os canabinoides CBD e THC estão presentes em razões relativas específicas. Em certas modalidades da divulgação, a razão relativa de CBD para THC na nova composição é de pelo menos 20:1 de CBD:THC, de preferência, 25:1 de CBD:THC, com mais preferência, 30:1 de CBD:THC, ainda com mais preferência, 40:1 de CBD:THC, ou com mais preferência, 50:1 de CBD:THC.

[007]É uma característica da divulgação que os canabinoides CBD e THC podem estar presentes em um medicamento ou composição farmacêutica. Em um modalidade da divulgação, é fornecido um novo medicamento ou composição farmacêutica, em que o medicamento ou preparação farmacêutica compreende os canabinoides CBD e THC. Em certas modalidades da divulgação, os canabinoides CBD e THC estão presentes em certas razões

relativas. Em certas modalidades da divulgação, a razão relativa de CBD para THC na nova composição é de pelo menos 20:1 de CBD:THC, de preferência, 25:1 de CBD:THC, com mais preferência, 30:1 de CBD:THC, ainda com mais preferência, 40:1 de CBD:THC, ou com máxima preferência, 50:1 de CBD:THC. O medicamento ou composição farmacêutica pode ainda compreender outros excipientes, veículos, estabilizantes e semelhantes. Em certas modalidades da divulgação, o medicamento ou composição farmacêutica compreende ainda um ou mais excipientes. Em certas modalidades, o um ou mais excipientes compreende uma substância carreadora. A substância carreadora pode ser uma substância à base de óleo ou lipídeo. O veículo pode ser óleo de semente de uva, óleo de coco, triglicerídeos de cadeia média (MCT), óleo de gergelim ou substância semelhante. Em certas modalidades, os canabinoides CBD e THC são formulados em veículo para concentrações específicas e com certas razões relativas. Em certas modalidades, os canabinoides são formulados para uma concentração de 100 mg/mL de CBD e 2 mg/mL de THC em substância carreadora. Em certas modalidades da divulgação, o veículo é óleo de semente de uva.

[008]Em certo aspecto da divulgação, é fornecido um novo método de tratamento para uma variedade de doenças, condições ou sintomas, em que o método compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição, medicamento ou preparação farmacêutica da presente divulgação, como descrito aqui. A doença, condição ou sintoma pode incluir, mas não se limita a: distúrbios convulsivos, tais como epilepsia, epilepsia resistente ao tratamento, síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut; distúrbios de espasticidade tais como esclerose múltipla; distúrbios neurodegenerativos tais

como doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington ou esclerose lateral amiotrófica (ALS); doenças proliferativas tais como câncer; condições dermatológicas, tais como psoríase; condições de saúde mental tais como distúrbio de stress pós-traumático (PTSD), insônia, ansiedade, depressão ou esquizofrenia; doenças respiratórias tais como doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

[009]Deve ser apreciado que todas as combinações dos conceitos anteriores e conceitos adicionais discutidos em maior detalhe abaixo (desde que tais conceitos não sejam mutuamente inconsistentes) são contemplados como sendo parte do assunto inventivo aqui divulgado. Também deve ser entendido que a terminologia explicitamente empregada aqui, que também pode aparecer em qualquer divulgação incorporada por referência, deve receber um significado mais consistente com os conceitos particulares aqui divulgados.

[010]Em um aspecto de qualquer uma das modalidades, é aqui descrita uma composição farmacêutica que compreende canabidiol (CBD) e delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) em uma razão de cerca de 40:1 a cerca de 60:1. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a razão de CBD:THC é de cerca de 45:1 a cerca de 55:1. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a razão de CBD:THC é de cerca de 50: 1. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a razão de CDB: THC é 50:1.

[011]Em um aspecto de qualquer uma das modalidades, é aqui descrita uma composição farmacêutica que compreende canabidiol (CBD) e delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) em uma razão de cerca de 40:1 a cerca de 60:1 para uso no tratamento de epilepsia pediátrico. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a razão de CDB: THC é de cerca de 45:1 a cerca de 55:1. Em

algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a razão de CBD:THC é de cerca de 50:1. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a razão de CDB: THC é 50:1.

[012]Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, o CBD e o THC são formulados em óleo de semente de uva. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, o CBD e o THC são obtidos a partir de *Cannabis sativa* L.

[013]Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, o CBD e o THC são fornecidos em concentrações de cerca de 100 mg/mL e 2 mg/mL, respectivamente. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a composição compreende ainda um ou mais veículos ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[014]Em um aspecto de qualquer das modalidades, é aqui descrito um método de tratamento de epilepsia pediátrica em um indivíduo com necessidade do mesmo, o método compreendendo a administração de uma composição aqui descrita ao indivíduo. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a composição é administrada duas vezes por dia. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a composição é administrada oralmente. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a composição é administrada por inalação.

[015]Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos o indivíduo é administrado com a composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 em uma dosagem de cerca de 1 mg/kg/dia de CBD a cerca de 18 mg/kg/dia de CBD. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos o indivíduo é administrado com a composição de acordo com qualquer

uma das reivindicações 1 a 8 em uma dosagem de cerca de 5 mg/kg/dia de CBD a cerca de 18 mg/kg/dia de CBD. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos o indivíduo é administrado com a composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 em uma dosagem de cerca de 7 mg/kg/dia de CBD a cerca de 16 mg/kg/dia de CBD. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, o indivíduo é administrado com a composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 em uma dosagem de 2 mg/kg/dia de CBD a 16 mg/kg/dia de CBD. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, o indivíduo é administrado com a composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 em uma dosagem crescente da composição, em que o aumento é de cerca de 2 mg/kg/dia de CBD a cada 7 dias. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dose máxima é de cerca de 13 mg/kg/dia de CBD a cerca de 14,5 mg/kg/dia de CBD. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dose máxima é de cerca de 16 mg/kg/dia de CBD.

[016]Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, o indivíduo é administrado com pelo menos um fármaco antiepiléptico adicional concomitante (AED). Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, o tratamento reduz a frequência ou a gravidade das convulsões.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[017]A seguir, estão descrições mais detalhadas de vários conceitos relacionados a, e modalidades de, novas composições de canabinoides e métodos de uso. Deve ser apreciado que vários conceitos introduzidos acima e discutidos em maior detalhe abaixo podem ser implementados de várias maneiras, já que os conceitos divulgados não estão limitados a qualquer maneira

particular de implementação. Exemplos de implementações e aplicações específicas são fornecidos para fins ilustrativos e não como limitação.

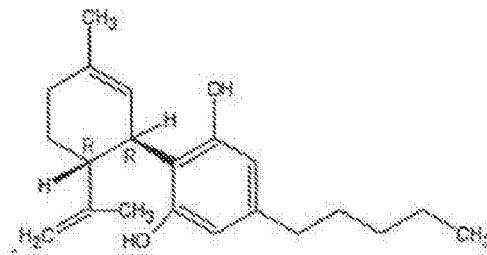
[018] Quaisquer termos não definidos diretamente aqui devem ser entendidos como tendo os significados comumente associados a eles, conforme entendido na técnica da divulgação. Conforme empregado ao longo do relatório descritivo, os seguintes termos, salvo indicação em contrário, devem ser entendidos como tendo os seguintes significados.

[019] O termo “cannabis” significa um gênero de plantas com flores que inclui três espécies putativas, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*. O termo cannabis também pode se referir a material vegetal derivado ou extraído da planta cannabis, por exemplo, as folhas, caules, sementes, corpos floridos ou outras partes da planta.

[020] O termo “canabinoide” ou “canabinoides” significa uma classe de compostos químicos que incluem os fitocanabinoides (compostos de hidrocarbonetos aromáticos de C₂₁ contendo oxigênio encontrados na planta de cannabis), e compostos químicos que imitam as ações dos fitocanabinoides ou têm uma estrutura similar (por exemplo, endocanabinoides, encontrados nos sistemas nervoso e imune dos animais e que ativam os receptores de canabinoides). Sabe-se que os fitocanabinoides ocorrem em quantidades significativas na planta de cannabis e podem incluir, entre outros, o tetra-hidrocanabinol (THC), o canabidiol (CBD), o canabinol (CBN) e o canabigerol (CBG).

[021] O termo “THC” significa tetra-hidrocanabinol e pode incluir diferentes isoformas e variantes, tais como delta-9-tetra-hidrocanabinol (Δ^9 -THC) e delta-8-tetra-hidrocanabinol (Δ^8 -THC).

[022]O termo “CBD” significa canabidiol, um canabinoide frequentemente encontrado na cannabis, e com um número de registro CAS 13956-29-1. Sabe-se que o canabidiol tem muitas qualidades medicinais benéficas, como descrito em outro local deste pedido. Em algumas modalidades, o canabinoide tem a estrutura da Fórmula I.



Fórmula I

[023]O termo “quantidade terapeuticamente eficaz” significa uma dosagem de quantidade suficiente para exercer um efeito terapêutico, para aliviar um sintoma, para prevenir o aparecimento ou progressão de uma doença, ou para causar tratamento eficaz de uma doença. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser determinada, por exemplo, por um estudo de escalonamento de dose ou titulação de dose.

[024]O termo “medicamento” significa uma composição farmacêutica compreendendo ingredientes ativos e inativos em quantidades suficientes para exercer um efeito medicamente benéfico. Um medicamento pode compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de ingredientes ativos. Um medicamento pode compreender ainda excipientes adicionais, aditivos, estabilizantes, veículos ou outros compostos para melhorar a formulação, estabilidade, biodisponibilidade, farmacocinética, farmacodinâmica ou outras propriedades do medicamento. O medicamento da presente divulgação compreende quantidades terapeuticamente eficazes dos canabinoides THC e

CBD em certas razões relativas. Em certas modalidades, o CBD é o canabinoide predominante, com quantidades relativamente baixas de THC. Em certas modalidades, a razão de CBD para THC é maior que 20 para 1. Em outras modalidades, a razão de CBD para THC é maior que 25 para 1. Em outras modalidades, a razão de CBD para THC é maior que 30 para 1. Em outras modalidades, a razão de CBD para THC é maior que 40 para 1. Em outras modalidades, a razão de CBD para THC é maior que 50 para 1. Em certas modalidades, o medicamento da presente divulgação compreende um óleo carreador não polar, tal como óleo de semente de uva, óleo de coco, triglicerídeos de cadeia média (MCT), óleo de gergelim ou outro óleo carreador. Em certas modalidades da divulgação, o óleo carreador é óleo de semente de uva. Em certas modalidades da divulgação, o medicamento da presente divulgação compreende CBD em uma concentração de 100 mg/mL e THC em uma concentração de 2 mg/mL em óleo de semente de uva.

[025] Os veículos e diluentes farmacêuticamente aceitáveis incluem solução salina, soluções de tampão aquosas, solventes e/ou meios de dispersão. O uso de tais veículos e diluentes é bem conhecido na técnica. Alguns exemplos não limitativos de materiais que podem servir como veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem: (1) açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; (2) amidos, tais como amido de milho e amido de batata; (3) celulose e seus derivados, tais como carboximetil celulose de sódio, metilcelulose, etilcelulose, celulose microcristalina e acetato de celulose; (4) tragacanto em pó; (5) malte; (6) gelatina; (7) agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio e talco; (8) excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras para supositórios; (9) óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de

semente de algodão, óleo de cártamo, óleo de gergelim, azeite, óleo de milho e óleo de soja; (10) glicóis, tais como propileno glicol; (11) polis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol (PEG); (12) ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila; (13) ágar; (14) agentes tamponantes, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; (15) ácido algínico; (16) água isenta de pirogênio; (17) solução salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) álcool etílico; (20) soluções tamponadas de pH; (21) poliéteres, policarbonatos e/ou polianidridos; (22) agentes de volume, tais como polipeptídeos e aminoácidos (23) componentes do soro, tal como albumina do soro, HDL e LDL; (22) álcoois C2-C12, tais como etanol; e (23) outras substâncias não-tóxicas compatíveis empregadas em formulações farmacêuticas. Agentes umectante, agentes corantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, conservantes e antioxidantes podem também estar presentes na formulação. Os termos tais como “excipiente”, “carreador”, “veículo farmacêuticamente aceitável” ou semelhantes são usados aqui de forma intercambiável.

[026]Em um aspecto de qualquer das modalidades, aqui descrita, é fornecida uma composição compreendendo canabidiol (CBD) e delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) em uma razão de cerca de 40: 1 a aproximadamente 60:1. A razão de CBD:THC pode ser, por exemplo, de cerca de 40:1 a cerca de 60:1, de cerca de 45:1 a cerca de 55:1, de cerca de 48:1 a cerca de 52:1, de 40:1 a 60:1, de 45:1 a 55:1, de 48:1 a 52:1, cerca de 50:1 ou 50:1. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, as composições aqui descritas podem ser composições farmacêuticas compreendendo CBD e THC nas razões especificadas e compreendendo ainda um ou mais veículos ou excipientes

farmaceuticamente aceitáveis. As composições compreendendo as razões de CBD e THC aqui descritas fornecem o efeito surpreendente de reduzir a frequência e/ou gravidade das convulsões em pacientes epiléticos pediátricos com uma baixa incidência de efeitos secundários, por exemplo, aumento da pressão sanguínea, tonturas, irritabilidade, ataxia, visão turva, visão dupla ou diplopia, erupções cutâneas, incoordenação motora/quedas, reação gastrointestinal (anorexia, perda de apetite, náusea, vômito e perda de peso), agressão, hostilidade, irritabilidade, raiva e idealização/ameaças homicidas, que são observadas com formulações da técnica anterior. As composições aqui descritas compreendem CBD e THC, que podem ser obtidas a partir de cannabis, por exemplo, *Cannabis sativa* L. O CBD e o THC podem ser isolados e/ou extraídos da cannabis por métodos conhecidos na técnica e formulados por qualquer método conhecido na técnica. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, o CBD e o THC são formulados em óleo, por exemplo, um óleo vegetal/planta, óleo de semente de uva.

[027]Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, as composições aqui descritas podem ser extratos de plantas, por exemplo, extratos de plantas completas. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, as composições aqui descritas podem ser composições purificadas.

[028]Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a composição aqui descrita compreende CBD e THC em concentrações de cerca de 80 mg/mL a cerca de 120 mg/mL e de cerca de 1 mg/mL a cerca de 4 mg/mL, respectivamente; de cerca de 90 mg/mL a cerca de 110 mg/mL e de cerca de 1,5 mg/mL a cerca de 3 mg/mL, respectivamente; de cerca de 96 mg/mL a cerca de 104 mg/mL e de cerca de 1,75 mg/mL a cerca de 2,5 mg/mL, respectivamente;

de 80 mg/mL a 120 mg/mL e de 1 mg/mL a 4 mg/mL, respectivamente; de 90 mg/mL a 110 mg/mL e de 1,5 mg/mL a 3 mg/mL, respectivamente; de 96 mg/mL a 104 mg/mL e de 1,75 mg/mL a 2,5 mg/mL, respectivamente; cerca de 100 mg/mL e cerca de 2 mg/mL, respectivamente; ou 100 mg/mL e 2 mg/mL, respectivamente.

[029]Entende-se por um versado na técnica que os ingredientes farmacêuticos ativos podem ser encontrados em concentrações que variam desde a especificação de ensaio marcada. Pode-se esperar que os ingredientes ativos nos medicamentos da presente divulgação variem entre pelo menos 80% e 120% da concentração especificada. Em outras modalidades, pode-se esperar que os ingredientes ativos nos medicamentos da presente divulgação variem entre, pelo menos, 90% e 110% da concentração especificada.

[030]Em um aspecto de qualquer uma das modalidades, é aqui descrito um método de tratamento de epilepsia pediátrica em um indivíduo com necessidade do mesmo, o método compreendendo a administração de uma composição como aqui descrita ao indivíduo, por exemplo, uma composição compreendendo canabidiol (CBD) e delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) em uma razão de cerca de 40:1 a cerca de 60:1. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, os métodos aqui descritos reduzem a frequência e/ou gravidade das convulsões. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, os métodos aqui descritos compreendem a administração de uma quantidade e/ou número de doses das composições descritas que são eficazes para reduzir a frequência e/ou gravidade de convulsões com uma baixa incidência de efeitos colaterais.

[031]Em algumas modalidades, os métodos aqui descritos se referem ao

tratamento de um indivíduo com, ou diagnosticado como tendo, epilepsia (por exemplo, epilepsia pediátrica) com uma composição aqui descrita. Os indivíduos com epilepsia pediátrica podem ser identificados por um médico usando os métodos atuais de diagnóstico de epilepsia pediátrica. Os sintomas e/ou complicações da epilepsia pediátrica que caracterizam estas condições e auxiliam no diagnóstico são bem conhecidos na técnica e incluem, mas não se limitam a, olhar fixo, convulsões, tremores, enrijecimento do corpo, perda de consciência, problemas respiratórios, falta de resposta ao ruído, confusão aparente, sonolência extrema e irritabilidade ao acordar, balanço da cabeça, vômitos, alterações na visão e na fala e períodos de piscar rápido. Testes que podem ajudar no diagnóstico de, por exemplo, epilepsia incluem, mas não se limitam a, exames de sangue, eletroencefalograma (EEG), CT, MRI, ou PET do cérebro, e testes de DNA para causas genéticas. Uma história familiar de epilepsia ou exposição a fatores de risco para epilepsia pediátrica (por exemplo, traumatismo craniano, tumor cerebral, trauma, acidente vascular cerebral ou certos problemas metabólicos) também pode ajudar a determinar se um indivíduo tem epilepsia ou está apresentando um diagnóstico de epilepsia.

[032]Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos aqui descritos, o indivíduo é um indivíduo pediátrico. Um “indivíduo com necessidade” de tratamento para uma condição particular pode ser um indivíduo com essa condição, diagnosticado como tendo essa condição, ou em risco de desenvolver essa condição.

[033]Como usado aqui, o termo “administrar” se refere à colocação de um composto como aqui divulgado em um indivíduo por um método ou via que resulta, pelo menos, no fornecimento parcial do agente em um local desejado.

As composições farmacêuticas compreendendo os compostos aqui divulgados podem ser administradas por qualquer via apropriada que resulte em um tratamento eficaz no indivíduo.

[034]Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, as composições aqui descritas podem ser administradas oralmente, por exemplo, como formas de dosagem discretas, tais como, mas não limitadas a, comprimidos (incluindo sem limitação, comprimidos marcados ou revestidos), pílulas, comprimidos oblongos, cápsulas, comprimidos mastigáveis, pacotes de pó, cápsulas amiláceas, trociscos, wafers, aerossóis ou líquidos, tais como, mas não se limitando a, xaropes, elixires, soluções ou suspensões em um líquido aquoso, um líquido não aquoso, uma emulsão de óleo em água ou uma emulsão de água em óleo. Tais composições contêm uma quantidade predeterminada do sal farmacêuticamente aceitável dos compostos divulgados, e podem ser preparados por métodos de farmácia bem conhecidos dos versados na técnica. Veja geralmente, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^o Ed., Lippincott, Williams, and Wilkins, Philadelphia PA. (2005).

[035]Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, as composições aqui descritas podem ser administradas por inalação, por exemplo, como uma formulação de vapor ou aerossol ou por nebulização. Para uso como aerossóis, uma composição aqui descrita pode ser fornecida em solução ou suspensão, pode ser embalada em um recipiente de aerossol pressurizado em conjunto com propulsores adequados, por exemplo, propulsores de hidrocarbonetos como propano, butano ou isobutano com adjuvantes convencionais. Uma composição aqui descrita também pode ser administrada em uma forma não pressurizada, tal como em um nebulizador ou atomizador.

Em algumas modalidades, uma composição pode também ser administrada diretamente nas vias aéreas na forma de um pó seco, por exemplo, para uso com um inalador. Aerossóis para o fornecimento para o trato respiratório são conhecidos na técnica. Veja, por exemplo, Adjei, A. and Garren, J. *Pharm. Res.*, 1: 565-569 (1990); Zanen, P. and Lamm, J.-W. *J. Int. J. Pharm.*, 114: 111-115 (1995); Gonda, I. "Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract", in *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 6:273-313 (1990); Anderson et al., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 140: 1317-1324 (1989)) e tem potencial para a fornecimento sistêmico de peptídeos e proteínas também (Patton and Platz, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8: 179-196 (1992)); Timsina et. al., *Int. J. Pharm.*, 101: 1-13 (1995); e Tansey, I. P., *Spray Technol. Market*, 4:26-29 (1994); French, D. L., Edwards, D. A. and Niven, R. W., *Aerosol Sci.*, 27: 769-783 (1996); Visser, J., *Powder Technology* 58: 1-10 (1989)); Rudt, S. e R. H. Muller, J. *Controlled Release*, 22: 263-272 (1992); Tabata, Y, e Y. Ikada, *Biomed. Mater. Res.*, 22: 837-858 (1988); Wall, D. A., *Drug Delivery*, 2: 10 1-20 1995); Patton, J. e Platz, R., *Adv. Drug Del. Rev.*, 8: 179-196 (1992); Bryon, P., *Adv. Drug. Del. Rev.*, 5: 107-132 (1990); Patton, J. S., et al., *Controlled Release*, 28: 15 79-85 (1994); Damms, B. and Bains, W., *Nature Biotechnology* (1996); Niven, R. W., et al, *Pharm. Res.*, 12(9); 1343-1349 (1995); and Kobayashi, S., et al., *Pharm. Res.*, 13(1): 80-83 (1996), cujos conteúdos são aqui incorporados por referência na sua totalidade.

[036]A dosagem de uma composição como aqui descrita pode ser determinada por um médico e ajustada, conforme necessário, para se adequar aos efeitos observados do tratamento. Com relação à duração e à frequência do tratamento, é comum que médicos treinados monitorem os pacientes para

determinar quando o tratamento está fornecendo benefício terapêutico, e para determinar se aumentam ou diminuem a dosagem, aumentam ou diminuem a frequência de administração, descontinuem o tratamento, retomam o tratamento, ou fazem outras alterações ao regime de tratamento. O esquema de dosagem pode variar de uma vez por semana a duas vezes ao dia, dependendo de vários fatores clínicos, como a sensibilidade do paciente à terapia. A dose ou a quantidade desejada de ativação pode ser administrada de uma só vez ou dividida em subdoses, por exemplo, 2-4 subdoses e administradas durante um período de tempo, por exemplo, em intervalos apropriados durante o dia ou outra programação apropriada. Em algumas modalidades, a administração pode ser crônica, por exemplo, uma ou mais doses e/ou tratamentos diários ao longo de um período de semanas ou meses. Uma composição aqui descrita pode ser administrada ao longo de um período de tempo, tal como durante um período de 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos ou 25 minutos.

[037]Exemplos de esquemas de dosagem e/ou tratamento podem incluir semanalmente, em dias alternados, diariamente, duas vezes ao dia, três vezes ao dia ou administração mais frequente. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, as composições aqui descritas são administradas diariamente. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, as composições aqui descritas são administradas duas vezes por dia.

[038]Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dosagem diária das composições aqui descritas é de cerca de 1 mg/kg/dia de CBD a cerca de 18 mg/kg/dia de CBD. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dosagem diária das composições aqui descritas é de 1 mg/kg/dia de CBD a 18 mg/kg/dia de CBD. Em algumas modalidades de

qualquer um dos aspectos, a dosagem diária das composições aqui descritas é de cerca de 5 mg/kg/dia de CBD a cerca de 18 mg/kg/dia de CBD. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dosagem diária das composições aqui descritas é de 5 mg/kg/dia de CBD a 18 mg/kg/dia de CBD. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dosagem diária das composições aqui descritas é de cerca de 7 mg/kg/dia de CBD a cerca de 18 mg/kg/dia de CBD. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dosagem diária das composições aqui descritas é de 7 mg/kg/dia de CBD a 18 mg/kg/dia de CBD.

[039]Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dosagem diária das composições aqui descritas é de cerca de 2 mg/kg/dia de CBD a cerca de 16 mg/kg/dia de CBD. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dosagem diária das composições aqui descritas é de 2 mg/kg/dia de CBD a 16 mg/kg/dia de CBD.

[040]Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dosagem da composição administrada ao indivíduo aumenta ao longo do tempo, por exemplo, de uma dose de cerca de 1 mg/kg/dia de CBD para cerca de 3 mg/kg/dia de CBD para uma dose máxima. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dosagem da composição administrada ao indivíduo aumenta ao longo do tempo, por exemplo, de uma dose de 1 mg/kg/dia de CBD para 3 mg/kg/dia de CBD até uma dose máxima. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dosagem é aumentada a uma taxa de cerca de 2 mg/kg/dia de CBD a cada 7 dias. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dosagem é aumentada a uma taxa de 2 mg/kg/dia de CBD a cada 7 dias.

[041]Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dosagem máxima das composições aqui descritas é de cerca de 11 mg/kg/dia de CBD a cerca de 18 mg/kg/dia de CBD. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dosagem máxima das composições aqui descritas é de 11 mg/kg/dia de CBD a 18 mg/kg/dia de CBD. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dosagem diária das composições aqui descritas é de cerca de 13 mg/kg/dia de CBD a cerca de 14,5 mg/kg/dia de CBD. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dosagem diária das composições aqui descritas é de 13 mg/kg/dia de CBD a 14,5 mg/kg/dia de CBD. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dosagem máxima das composições aqui descritas é de cerca de 16 mg/kg/dia de CBD. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, a dosagem máxima das composições aqui descritas é de 16 mg/kg/dia de CBD.

[042]As faixas de dosagem para a administração das composições aqui descritas, de acordo com os métodos aqui descritos, dependem, por exemplo, da forma da composição, da sua potência e do grau em que se deseja reduzir os sintomas, marcadores ou indicadores de uma condição aqui descrita , por exemplo, a porcentagem de redução desejada para a frequência ou severidade de convulsões. A dosagem não deve ser tão grande a ponto de causar efeitos colaterais adversos, como descrito aqui. Geralmente, a dosagem variará com a idade, condição e sexo do paciente e poderá ser determinada por um versado na técnica. A dosagem também pode ser ajustada pelo médico individual em caso de qualquer complicação.

[043]A eficácia de uma composição descrita, por exemplo, no tratamento de uma condição aqui descrita, ou para induzir uma resposta como aqui descrita

(por exemplo, redução de convulsões), pode ser determinada pelo médico especializado. Contudo, um tratamento é considerado “tratamento eficaz”, como o termo é usado aqui, se um ou mais dos sinais ou sintomas de uma condição aqui descrita forem alterados de uma maneira benéfica, outros sintomas clinicamente aceitos são melhorados, ou mesmo amenizados, ou uma resposta desejada é induzida, por exemplo, em pelo menos 10% após o tratamento de acordo com os métodos aqui descritos. A eficácia pode ser avaliada, por exemplo, medindo um marcador, indicador, sintoma e/ou a incidência de uma condição tratada de acordo com os métodos aqui descritos ou qualquer outro parâmetro mensurável apropriado, por exemplo, frequência de convulsões ou marcadores aqui descritos nos Exemplos. A eficácia também pode ser medida pela incapacidade de um indivíduo piorar, conforme avaliado pela hospitalização, ou necessidade de intervenções médicas (ou seja, a progressão da doença é interrompida). Os métodos de medição destes indicadores são conhecidos dos versados na técnica e/ou são aqui descritos.

[044]O tratamento inclui qualquer tratamento de uma doença em um indivíduo ou animal (alguns exemplos não limitativos incluem um humano ou um animal) e inclui: (1) inibir a doença, por exemplo, prevenir o agravamento dos sintomas (por exemplo, dor ou inflamação); ou (2) aliviar a gravidade da doença, por exemplo, causando a regressão dos sintomas. Uma quantidade eficaz para o tratamento de uma doença significa a quantidade que, quando administrada a um indivíduo com necessidade, é suficiente para resultar em um tratamento eficaz como o termo é aqui definido para essa doença.

[045]Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, o indivíduo pode receber e/ou administrar terapias adicionais e/ou agentes

terapêuticos. Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos, o indivíduo é administrado com pelo menos um fármaco antiepilético adicional (AED), por exemplo, concorrentemente, concomitantemente, previamente ou subsequentemente. Os fármacos antiepiléticos ou anticonvulsivos são conhecidos na técnica e podem incluir, sem limitação, Acetazolamida, Carbamazepina, Clobazam, Clonazepam, Acetato de Eslicarbazepina, Etosuximida, Gabapentina, Lacosamida, Lamotrigina, Levetiracetam, Nitrazepam, Oxcarbazepina, Perampanel, Piracetam, Fenobarbital, Fenitoína, Pregabalina, Primidona, Rufinamida, Valproato de sódio, Estiripentol, Tiagabina, Topiramato, Vigabatrina e Zonisamida.

Modalidade de Exemplo

[046]Os inventores aqui descrevem novas composições da matéria compreendendo os canabinoides CBD e THC em certas razões relativas. Em certas modalidades da divulgação, são fornecidas novas composições da matéria compreendendo CBD e THC em certas razões relativas. Em uma modalidade, a razão de CBD para THC é de cerca de 20 para 1. Em uma modalidade, a razão de CBD para THC é de pelo menos 25. 1. Em uma modalidade, a razão de CBD para THC é de cerca de 30 para 1. Em uma modalidade, a razão de CBD para THC é de cerca de 40 para 1. Em uma modalidade, a razão de CBD para THC é de cerca de 50 para 1.

[047]A presente divulgação fornece novos medicamentos, ou composições farmacêuticas que são benéficas para o tratamento ou prevenção de uma doença ou condição, ou para o alívio dos sintomas de uma doença ou condição. Em certas modalidades, o medicamento compreende THC e CBD em certas razões relativas. Em uma modalidade, a razão de CBD para THC é de

cerca de 20 para 1. Em uma modalidade, a razão de CBD para THC é de cerca de 25 para 1. Em uma modalidade, a razão de CBD para THC é de cerca de 30 para 1. Em uma modalidade, a razão de CBD para THC é de cerca de 40 para 1. Em uma modalidade, a razão de CBD para THC é de cerca de 50 para 1.

[048]A presente divulgação também fornece novos métodos de tratamento com o uso das novas composições divulgadas da presente divulgação. Em uma modalidade, é fornecido um método de tratamento ou prevenção da doença, em que o método compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um medicamento compreendendo CBD e THC em certas razões relativas. Em uma modalidade, a razão de CBD para THC é de cerca de 20 para 1. Em uma modalidade, a razão de CBD para THC é de pelo menos 25 para 1. Em uma modalidade, a razão de CBD para THC é de cerca de 30 para 1. Em uma modalidade, a razão de CBD para THC é de cerca de 40 para 1. Em uma modalidade, a razão de CBD para THC é de cerca de 50 para 1. Em certas modalidades, a doença ou condição pode ser, mas não se limita a: distúrbios convulsivos, tais como epilepsia, epilepsia resistente ao tratamento, síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut; distúrbios de espasticidade tais como esclerose múltipla; distúrbios neurodegenerativos tais como doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington ou esclerose lateral amiotrófica (ALS); doenças proliferativas tais como câncer; condições dermatológicas, tais como psoríase; condições de saúde mental tais como distúrbio de stress pós-traumático (PTSD), insônia, ansiedade, depressão ou esquizofrenia; doenças respiratórias tais como doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD). Os métodos da divulgação incluem o fornecimento de composições da divulgação a um paciente ou indivíduo com necessidade do

mesmo.

[049]Os exemplos seguintes são fornecidos para fins ilustrativos e não pretendem limitar o escopo da divulgação.

EXEMPLO DE TRABALHO ILUSTRATIVO

EXEMPLO 1 - Produto de Fármaco TN-501G

Extrato de Tilray Cannabis - Substância ativa padronizada para 100 mg/mL de CBD; 2 mg/mL de THC como solução oral

FABRICAÇÃO E VISÃO GERAL REGULADORA

[050]O processo de fabricação global envolve o cultivo de *Cannabis sativa* L. como material de partida para a produção do Produto de Fármaco. A cannabis é então submetida a um processo de extração bruto para produzir o extrato bruto. A etapa final no processo é a formulação do Extrato Bruto em Produto de fármaco dissolvendo em um excipiente adequado.

MATÉRIA-PRIMA

Fabricação

[051]As cepas de *Cannabis sativa* L. são cultivadas em ambientes fechados em uma instalação estabelecida com condições ambientais otimizadas que são controladas e monitoradas para assegurar a produção de cannabis com os mais altos padrões de teor químico e pureza microbiana. O material é moído antes da extração para maximizar a eficiência da extração e é então submetido a um processo de extração de fluido.

Armazenamento

[052]A cannabis moída é armazenada em quantidades de aproximadamente 1 kg em sacos de polietileno selados a quente. O armazenamento do produto rotulado é à temperatura ambiente. O material com

mais de seis meses é submetido à reanálise antes de ser liberado para extração.

EXTRATO BRUTO

Fabricação

[053]A extração bruta envolve uma extração patenteada baseada em fluido. Os materiais de extração atendem aos requisitos da USP/EP.

[054]A extração continua com um ciclo de aquecimento de descarboxilação e subsequente remoção de fluido e umidade pelo uso de evaporação rotativa. O extrato bruto final é ensaiado quanto à potência.

Armazenamento

[055]O extrato bruto é armazenado em frascos de vidro âmbar tipo III de 1L com uma tampa de polipropileno. O armazenamento do produto rotulado é em refrigeração. Material com mais de três meses é submetido à reanálise antes de ser liberado para purificação.

PURIFICAÇÃO DE CANABINOIDE

Fabricação

[056]O extrato bruto é posteriormente processado para isolar o canabidiol (CBD) purificado e o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC). O extrato bruto é submetido a uma combinação de cromatografia líquida preparatória e cristalização seletiva. A remoção subsequente de fluido e umidade é executada pelo uso de evaporação rotativa. O CBD ou o THC purificado é ensaiado quanto à pureza e impurezas antes da formulação no produto farmacêutico.

PRODUTO DE FÁRMACO

Fabricação

[057]As substâncias canabinoides purificadas são dissolvidas em excipiente(s) que são de grau farmacêutico ou GRAS aprovado sob condições

que asseguram a dissolução completa do extrato. O Produto de Fármaco TN-501G é formulado em óleo de semente de uva. A confirmação da potência no processo é seguida do enchimento final em frascos de HDPE de 25 mL.

Especificações

O Produto de Fármaco atende às seguintes especificações:

| Teste | Critérios de Aceitação |
|----------------------------|--|
| Química: | |
| Aparência | Solução amarela clara |
| Identificação - CBD ou THC | Os tempos de retenção correspondem àqueles em um cromatograma padrão |
| Ensaio - CBD ou THC | Menções do rótulo de 90,0% a 100% |
| Ensaio-CBD | 90,0 a 110,0 mg/mL |
| Ensaio-THC | 1,9 a 2,1 mg/mL |

| | |
|------------------------|--|
| Peso de Preenchimento | 23,0 g/frasco \pm 5% (21,85 g 24,15g) |
| Solvente Residual | NMT 0,5% |
| Microbiologia: | |
| Contagem Total | NMT 1.000 CFU/g |
| Fermento e Moldes | NMT 100 CFU/g |
| Salmonella | Negativo 10/g |
| Staphylococcus aureus | Negativo/g |
| E. coli | Negativo/g |
| Pseudomonas aeruginosa | Negativo/g |

[058]Os testes foram conduzidos de acordo com os métodos compendiais ou os métodos validados internamente.

EXEMPLO 2

[059]Fundamentos Foi realizado um estudo para investigar a dose e a tolerabilidade do suplemento (isto é, além da terapêutica antiepilética padrão) Canabidiol em crianças entre os 12 meses e os 18 anos com epilepsia resistente ao tratamento devido à síndrome de Dravet. A síndrome de Dravet é uma síndrome devastadora que causa epilepsia resistente a medicamentos, associada a significativa morbidade cognitiva e convulsões frequentes. Além da morbidade significativa, crianças com epilepsia refratária correm risco de mortalidade relacionada à convulsão e morte inesperada repentina em paciente com epilepsia (SUDEP). O risco de SUDEP na epilepsia resistente ao tratamento é de 1 em 150. A arsenal atual de fármacos antiepiléticos, terapia dietética e o dispositivo Estimulador do Nervo Vagal (VNS) nem sempre é bem-sucedido na obtenção do controle das convulsões. Os custos de saúde da epilepsia resistente ao tratamento de início na infância estão bem estabelecidos. Na síndrome de Dravet, a gravidade da epilepsia geralmente requer frequentes atendimentos no departamento de emergência e internações hospitalares.

[060]A disponibilidade de um tratamento para reduzir a frequência de convulsões em crianças com síndrome de Dravet (reduzindo assim as internações hospitalares) e fornecer a chance de melhorar o resultado cognitivo a longo prazo, reduzindo a necessidade de disponibilidade de serviços para a neurodeficiência ao longo da vida, levaria a economias significativas nos serviços de saúde.

[061]Além disso, é cientificamente plausível que este produto tenha eficácia no tratamento de convulsões na síndrome de Dravet. Em 80% dos casos de síndrome de Dravet, uma mutação genética causadora é detectada em um

gene codificador do canal de sódio (mutação SCN1a). Os canabinoides CBD e CBG demonstraram ser potentes bloqueadores dos canais de sódio em modelos humanos e animais.

[062]Formulação. O Tilray TIL-TC 150 é formulado com THC e CBD em óleo de semente de uva com intensidades de 2 mg/mL e 100 mg/mL, respectivamente. O produto é formulado com excipientes farmacêuticos padrões. Os ingredientes ativos no óleo TIL-TC 150 são THC e CBD, presentes em uma razão de 1: 50. Esses ingredientes ativos são derivados de cepas de *Cannabis sativa L.* produzidas por Tilray, um produtor licenciado pelo governo federal e distribuidor de cannabis medicinal mediante Health Canada's Marijuana para Regulações de Propósitos Médicos.

[063]O CBD é altamente lipossolúvel e é um potente inibidor de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Os efeitos de outros níveis de medicamentos concomitantes metabolizados por estes sistemas enzimáticos não são conhecidos. O CBD é excretado na urina e nas fezes. Os picos de plasma variam significativamente entre os indivíduos, mas são tipicamente entre 1 a 2 horas. Os níveis de CBD são detectados até 8 horas após a administração.

[064]Acredita-se que os canabinoides conduzem a aumentos da PA sistólica ao longo do tempo e diminuem a PA diastólica com um aumento notável da frequência cardíaca. No entanto, estes efeitos são provavelmente devidos ao teor elevado de THC e muitos dos efeitos adversos são considerados de acordo com os efeitos do THC psicoativo. Misturas de canabinoides são menos psicoativas que o THC puro. Portanto, uma mistura de outros canabinoides (terpenoides, etc.) também pode reduzir qualquer potencial problema psicoativo.

[065]A seguir estão os efeitos colaterais mais comuns de AEDs e/ou

cannabis com alto teor de THC. Contudo, uma vez que as composições aqui descritas são muito baixas em THC, é contemplado que estes serão menores ou raros:

a. Tontura, irritabilidade, ataxia, visão turva, visão dupla ou diplopia, erupções cutâneas e incoordenação motora/quedas.

b. Efeitos gastrointestinais (anorexia, perda de apetite, náuseas, vômitos e perda de peso). É aqui contemplado que o baixo nível destes efeitos gastrointestinais é devido ao óleo carreador, independentemente de tais efeitos secundários serem raros com as composições aqui descritas.

c. Reações adversas psiquiátricas e comportamentais, como agressão, hostilidade, irritabilidade, raiva e idealização/ameaças homicidas.

[066] As composições aqui descritas fornecem uma dose ótima de CBD enquanto diminuem a dose de THC, resultando em um desempenho superior em comparação com as formulações da técnica anterior.

[067] O protocolo de titulação de dosagem de até 16 mg/kg/dia de CBD é para reduzir a frequência de efeitos colaterais relatados em uma população de pacientes. As revisões de segurança e tolerabilidade foram conduzidas por avaliações clínicas regulares no início, a cada 2 semanas no primeiro mês, mensalmente por 4 meses (na fase de desfecho provisório) e depois a cada 3 meses daí em diante (para aqueles que optam por continuar a terapia). O CBD foi iniciado com 2mg/kg/dia de CBD e titulado lentamente por 2mg/kg/dia de CBD a cada 7 dias até atingir 16mg/kg/dia de CBD (ou dose máxima tolerada clinicamente). Os pacientes também foram avaliados para níveis concomitantes de AED no início e dose máxima tolerada de CBD. Esses AEDs concomitantes podem ser ajustados conforme necessário com base no nível e sinais/sintomas

de toxicidade ou declínio no controle das convulsões.

[068]A segurança da dose foi medida pela avaliação do trabalho sanguíneo da função renal, hematológica e hepática e dos níveis de AED, pelo relato dos pais/cuidadores, pela avaliação do médico e pela avaliação da tolerância relatada pelo cuidador e pelo Questionário de Efeitos Colaterais de Epilepsia Pediátrica (PESQ).

[069]A eficácia pode ser avaliada através da avaliação das alterações a partir da linha de base em: frequência das convulsões com o uso de um diário relatado pelos pais; a frequência de uso de medicamentos de recuperação, a frequência de estado epilético que resulta na internação hospitalar. As medições de frequência de convulsões também podem incluir um estudo ambulatorial de EEG de 24 horas que mede a variação percentual na frequência de convulsões eletrográficas e a variação percentual na atividade interictal (por exemplo, usando um software de detecção de picos).

[070]Os pacientes foram monitorados durante um período de 4 semanas antes de serem administrados com uma composição aqui descrita. Após a avaliação pré-intervenção da frequência de convulsões da linha de base, o participante iniciou com o produto TIL-TC 150 aqui descrito. A dose inicial é de 2mg/kg/dia de CBD dividida duas vezes ao dia com titulação semanal. O tratamento do estudo foi aumentado a cada semana, conforme tolerado por 2mg/kg/dia de CBD. A semana 8 pode ser o último aumento se o participante aumentar por essa programação. A dose máxima é 16/mg/kg/dia de CBD.

[071]Uma vez completadas as 16 semanas de terapia, os participantes entraram em um período de análise interino de 4 semanas, durante o qual continuaram o TIL-TC 150 em uma dose inalterada e um diário de convulsões

de 4 semanas e um registro de EEG ambulatorial de 24 horas foram realizados e comparados com a frequência de convulsões pré-intervenção. Para os participantes que optaram por continuar a terapia com TIL-TC 150 após o período inicial de intervenção, eles foram acompanhados pela equipe do investigador na clínica em intervalos de três meses para avaliar quaisquer problemas de tolerabilidade e segurança que surgissem com a terapia mais prolongada. Eles podem ser acompanhados por 64 semanas.

[072]Os participantes podem tomar AED concomitantemente, talvez 1 a 4 AEDs. Além disso, eles podem ter um dispositivo de VNS inserido ou estar na dieta cetogênica.

[073]Está contemplado que o tratamento de acordo com os métodos aqui descritos reduza a frequência de convulsões devido a adição de uma opção de extrato de plantas com alto teor de CBD e com baixo teor de THC ao regime atual de AED do paciente.

[074]As composições aqui descritas podem ser administradas oralmente.

RESULTADOS

[075]O estudo acompanhou 19 pacientes, que atingiram doses de TIL-TC 150 de 7 a 16 mg/kg/dia de CBD até a conclusão do estudo. A dose média foi de 13,3 mg/kg/dia e a mediana foi de 14 mg/kg/dia. Quarenta e cinco por cento dos pacientes (ou seja, nove dos 19) atingiram a dose-alvo de 16 mg/kg/dia de CBD. Sob o regime de tratamento descrito acima, 3 de 19 pacientes tiveram uma redução de 90% nas convulsões. 9 de 19 pacientes tiveram redução de 50 a 90% e 7 de 19 tiveram redução de menos de 50% das convulsões. Dois de 19 ficaram isentos de convulsões na semana 20, enquanto 7 de 19 ficaram livres de

convulsões por pelo menos 4 semanas consecutivas durante o período do estudo. O número de convulsões clinicamente aparentes em um período de 4 semanas (excluindo mioclonia da pálpebra e reflexos mioclônicos) foi reduzido conforme mostrado nas Tabelas 1 e 2. A terapia também demonstrou um impacto significativo na qualidade de vida. Usando a pesquisa de QOLCE, o grupo mostrou uma mudança na pontuação de QOLCE durante o período de estudo de uma média de 39,60 para 46,02, uma melhoria de 16,21%.

[076]Os efeitos colaterais do tratamento foram mínimos. Doze pacientes não apresentaram alterações significativas nos exames de sangue, com os demais pacientes apresentando apenas anormalidades hepáticas transitórias ou isoladas. Em 8 de 19 pacientes, os efeitos colaterais foram transitórios ou resolvidos. O excelente perfil de efeitos colaterais da terapia também se refletiu nas pontuações de PESQ (Questionário de Efeitos Colaterais Pediátricos), que caíram 51,52% de uma média de 9,69 na linha de base para 4,69 na 16ª semana de tratamento. Quatorze dos pacientes foram eleitos para continuar o tratamento além de 20 semanas.

[077]Todos os 19 pacientes estavam tomando AEDs adicionais. O número de AEDs por paciente variou de 1 a 4 com média de 2,9. Os AEDs adicionais incluíram clobazam (em 14 pacientes) e ácido valproico (em 12 pacientes).

[078]Tabela 1: Número de convulsões na linha de base e no ponto final primário

| Cálculo | Linha de base (semana-4 a 0) | Ponto final primário (semana 16 a 20) |
|---------|------------------------------|---------------------------------------|
| Média | 31,32 | 16,47 |

| | | |
|-------|---------|---------|
| SD | 34,98 | 24,09 |
| Faixa | 1 a 137 | 0 a 100 |

[079]Tabela 2: Variação percentual do Número de participantes com redução de convulsões na linha de base (%)

| Redução das Convulsões | Número de participantes (%) | |
|------------------------|-----------------------------|-------|
| >90% | 3 | (16%) |
| 50 a 90% | 9 | (47%) |
| Menos de 50% | 7 | (37%) |

CONCLUSÃO

[080]Embora várias modalidades tenham sido descritas e ilustradas aqui, os versados na técnica irão prever prontamente uma variedade de outros meios e/ou estruturas para realizar a função e/ou obter os resultados e/ou uma ou mais das vantagens aqui descritas, e cada uma dessas variações e/ou modificações é considerada como estando dentro do escopo das modalidades descritas aqui. De um modo mais geral, os versados na técnica entenderão prontamente que todos os parâmetros, dimensões, materiais e configurações aqui descritos pretendem ser exemplificativos e que os parâmetros, dimensões, materiais e/ou configurações reais dependerão da aplicação ou aplicações específicas para o qual os ensinamentos divulgados são usados. Os versados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de determinar utilizando não mais do que experimentação de rotina, equivalentes às modalidades específicas aqui descritas. Deve, portanto, ser entendido que as modalidades anteriores são apresentadas apenas a título de exemplo e que, dentro do escopo da divulgação e seus equivalentes; as modalidades podem ser praticadas de modo diferente do que especificamente descrito. As modalidades da presente divulgação se destinam a cada característica, sistema, artigo, material, kit e/ou método

individual aqui descrito. Além disso, qualquer combinação de duas ou mais características, sistemas, artigos, materiais, kits e/ou métodos, se tais características, sistemas, artigos, materiais, kits e/ou métodos não forem mutuamente inconsistentes, está incluída no escopo da presente divulgação.

[081]As modalidades acima descritas podem ser implementadas de várias maneiras. Além disso, vários conceitos inventivos podem ser incorporados como um ou mais métodos, dos quais os exemplos foram fornecidos. Os atos realizados como parte do método podem ser solicitados de qualquer maneira adequada. Portanto, podem ser construídas modalidades nas quais os atos são realizados em uma ordem diferente da discutida, o que pode incluir a realização de alguns atos simultaneamente, mesmo que discutidos como atos sequenciais em modalidades ilustrativas.

[082]Todas as definições, como definidas e usadas aqui, devem ser entendidas como controle sobre definições de dicionários, definições em documentos incorporados por referência e/ou significados ordinários dos termos definidos.

[083]Os artigos indefinidos “um” e “uma”, como usados aqui, a menos que claramente indicado em contrário, devem ser entendidos como “pelo menos um”.

[084]A frase “e/ou”, como usada aqui, deve ser entendida como significando “um ou ambos” dos elementos assim conjugados, ou seja, elementos que estão juntos em alguns casos e presentes disjuntivamente em outros casos. Múltiplos elementos listados com “e/ou” devem ser interpretados da mesma forma, ou seja, “um ou mais” dos elementos de forma conjunta. Outros elementos podem opcionalmente estar presentes, além dos elementos

especificamente identificados pela frase “e/ou”, relacionados ou não aos elementos especificamente identificados. Assim, como um exemplo não limitativo, uma referência a “A e/ou B”, quando usada em conjunto com a linguagem aberta como “compreendendo” pode se referir, em uma modalidade, somente a A (opcionalmente incluindo elementos diferentes de B); em outra modalidade, somente a B (opcionalmente incluindo elementos diferentes de A); ainda em outra modalidade, tanto A como B (incluindo opcionalmente outros elementos); etc.

[085]Como usado aqui, “ou” deve ser entendido como tendo o mesmo significado que “e/ou” como definido acima. Por exemplo, ao separar os itens em uma lista, “ou” ou “e/ou” deve ser interpretado como inclusivo, ou seja, a inclusão de pelo menos um, mas também incluindo mais de um, dentre um número ou lista de elementos, e, opcionalmente, itens adicionais não listados. Apenas os termos claramente indicados em contrário, como “apenas um dentre” ou “exatamente um dentre”, ou “consistindo em”, se referirão à inclusão de exatamente um elemento de um número ou lista de elementos. Em geral, o termo “ou”, como usado aqui, somente deve ser interpretado como indicando alternativas exclusivas (ou seja, “um ou outro, mas não ambos”) quando precedido por termos de exclusividade, como “qualquer um”, “um de”, “apenas um de”, ou “exatamente um de”. “Consistindo essencialmente em”, terá seu significado ordinário como usado no campo da lei de patentes.

[086]Como usado aqui, a frase “pelo menos um”, em referência a uma lista de um ou mais elementos, deve ser entendida como significando pelo menos um elemento selecionado de qualquer um ou mais dos elementos na lista de elementos, mas não necessariamente incluindo pelo menos um de cada

elemento listado especificamente na lista de elementos e não excluindo quaisquer combinações de elementos na lista de elementos. Esta definição também permite que elementos possam opcionalmente estar presentes, além dos elementos especificamente identificados dentro da lista de elementos aos quais a frase “pelo menos um” se refere, relacionados ou não aos elementos especificamente identificados. Assim, como um exemplo não limitativo, “pelo menos um dentre A e B” (ou, equivalentemente, “pelo menos um dentre A ou B”, ou, equivalentemente “pelo menos um dentre A e/ou B”) pode se referir, em uma modalidade, a pelo menos um, opcionalmente incluindo mais de um, A, sem B presente (e opcionalmente incluindo elementos diferentes de B); em outra modalidade, a pelo menos um, opcionalmente incluindo mais do que um, B, sem A presente (e opcionalmente incluindo elementos diferentes de A); ainda em outra modalidade, a pelo menos um, opcionalmente incluindo mais de um, A, e pelo menos um, opcionalmente incluindo mais de um, B (e opcionalmente incluindo outros elementos); etc.

[087]Todas as frases de transição como “compreendendo”, “incluindo”, “carregando”, “tendo”, “contendo”, “envolvendo”, “segurando”, “composto de”, e semelhantes devem ser entendidas como abertas , isto é, incluindo, mas não se limitando a. Apenas as frases de transição “consistindo em” e “consistindo essencialmente em” devem ser frases de transição fechadas ou semifechadas, respectivamente, conforme estabelecido no United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Seção 2111.03.

[088]Todas as patentes e outras publicações; incluindo referências bibliográficas, patentes concedidas, pedidos de patente publicados e pedidos de patentes copendentes; citados ao longo deste pedido são expressamente

incorporados aqui por referência com o propósito de descrever e divulgar, por exemplo, as metodologias descritas em tais publicações que podem ser usadas em conexão com a tecnologia aqui descrita. Estas publicações são fornecidas apenas para a sua divulgação antes da data de depósito do presente pedido. Nada a este respeito deve ser interpretado como uma admissão de que os inventores não têm o direito de antecipar tal divulgação em virtude de invenção anterior ou por qualquer outro motivo. Todas as declarações quanto à data ou representação em relação ao conteúdo desses documentos se baseiam nas informações disponíveis aos requerentes e não constituem qualquer admissão quanto à exatidão das datas ou conteúdo desses documentos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende canabidiol (CBD) e delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) em uma razão de cerca de 40:1 a cerca de 60:1.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de CBD:THC é de cerca de 45:1 a cerca de 55:1.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de CBD:THC é de cerca de 50:1.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de CBD:THC é de 50:1.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o CBD e o THC são formulados em óleo de semente de uva.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o CBD e o THC são obtidos a partir de *Cannabis sativa* L.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o CBD e o THC são fornecidos em concentrações de cerca de 100 mg/mL e 2 mg/mL, respectivamente.

8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ainda um ou mais veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

9. Método de tratamento de epilepsia pediátrica em um indivíduo com necessidade do mesmo, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o método compreende administrar a composição, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 8 ao indivíduo.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é administrada duas vezes por dia.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 10, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é administrada oralmente.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 10, caracterizado pelo fato de que a composição é administrada por inalação.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o indivíduo é administrado com a composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 em uma dosagem de cerca de 1 mg/kg/dia de CBD a cerca de 18 mg/kg/dia de CBD.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 13, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o indivíduo é administrado com a composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 em uma dosagem de cerca de 5 mg/kg/dia de CBD a cerca de 18 mg/kg/dia de CBD.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 14, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o indivíduo é administrado com a composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 a uma dosagem de cerca de 7 mg/kg/dia de CBD a cerca de 16 mg/kg/dia de CBD.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o indivíduo é administrado com a composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 a uma dosagem de 2 mg/kg/dia de CBD a 16 mg/kg/dia de CBD.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o indivíduo é administrado com a

composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 em uma dosagem crescente da composição, em que o aumento é de cerca de 2 mg/kg/dia de CBD a cada 7 dias.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 17, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dose máxima é de cerca de 13 mg/kg/dia de CBD a cerca de 14,5 mg/kg/dia de CBD.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 18, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dose máxima é de cerca de 16 mg/kg/dia de CBD.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 19, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o indivíduo é administrado com pelo menos um fármaco antiepilético adicional concomitante (AED).

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 20, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o tratamento reduz a frequência ou gravidade das convulsões.

22. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende canabidiol (CBD) e delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) em uma razão de cerca de 40: 1 a cerca de 60: 1 para uso no tratamento da epilepsia pediátrica.

23. Composição, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de CBD:THC é de cerca de 45: 1 a cerca de 55:1.

24. Composição, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de CBD:THC é de cerca de 50: 1.

25. Composição, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de CBD:THC é de cerca de 50: 1.

26. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 25, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o CBD e o THC são formulados em óleo de semente de uva.

27. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 26, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o CBD e o THC são obtidos a partir de *Cannabis sativa L.*

28. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 27, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o CBD e o THC são fornecidos em concentrações de cerca de 100 mg/mL e 2 mg/mL, respectivamente.

29. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 28, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ainda um ou mais veículos ou excipientes farmacologicamente aceitáveis.

30. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 29, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é administrada duas vezes por dia.

31. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 30, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é administrada oralmente.

32. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 31, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é administrada por inalação.

33. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 32, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é administrada em uma dosagem de cerca de 1 mg/kg/dia de CBD a cerca de 18 mg/kg/dia de CBD.

34. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 33, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é administrada em uma

dosagem de cerca de 5 mg/kg/dia de CBD a cerca de 18 mg/kg/dia de CBD.

35. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 34, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é administrada em uma dosagem de cerca de 7 mg/kg/dia de CBD a cerca de 16 mg/kg/dia de CBD.

36. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 35, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é administrada em uma dosagem de 2 mg/kg/dia de CBD a 16 mg/kg/dia de CBD.

37. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 36, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é administrada em uma dosagem crescente, em que o aumento é de cerca de 2 mg/kg/dia de CBD a cada 7 dias.

38. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 37, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dose máxima administrada é de cerca de 13 mg/kg/dia de CBD a cerca de 14,5 mg/kg/dia de CBD.

39. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dose máxima administrada é de cerca de 16 mg/kg/dia de CBD.

40. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 39, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o indivíduo é administrado com pelo menos um fármaco antiepiléptico adicional concomitante (AED).

41. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 40, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o tratamento reduz a frequência ou gravidade das convulsões.

RESUMO

“NOVAS COMPOSIÇÕES DE CANABINOIDE E MÉTODOS DE USO”

A presente divulgação descreve várias novas composições e métodos, em que as referidas composições e métodos compreendem CBD e THC em certas razões relativas.