



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

(21) BR 112020003025-2 A2



(22) Data do Depósito: 13/08/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 04/08/2020

(54) Título: MÉTODOS DE TRATAMENTO DE OSTEOARTRITE COM GEL TRANSDÉRMICO DE CANABIDIOL

(51) Int. Cl.: A61K 31/235; A61K 31/24; A61K 31/265.

(30) Prioridade Unionista: 14/08/2017 US 62/545,468; 24/04/2018 US 62/661,733.

(71) Depositante(es): ZYNERBA PHARMACEUTICALS, INC..

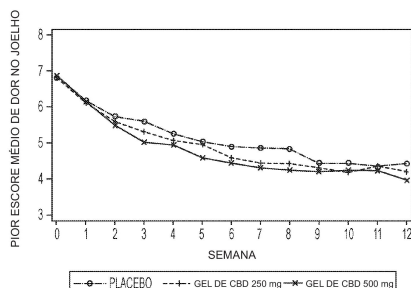
(72) Inventor(es): JOHN MESSENHEIMER; NANCY TICH; DONNA GUTTERMAN; DANIEL CLAUW.

(86) Pedido PCT: PCT IB2018056090 de 13/08/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/034985 de 21/02/2019

(85) Data da Fase Nacional: 13/02/2020

(57) Resumo: Uma composição farmacêutica e métodos para o uso de uma composição farmacêutica, para o tratamento de osteoartrite em um indivíduo em necessidade da mesma, a composição farmacêutica incluindo canabidiol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e especialmente em que a administração do canabidiol é por uma composição de gel farmacêutico transdérmico. É revelado um método para o tratamento de um ou mais sintomas de osteoartrite em um paciente. O método inclui a administração transdérmica de uma quantidade eficaz de canabidiol (CBD) ao paciente em que um ou mais sintomas de osteoartrite são tratados no paciente.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “**MÉTODOS DE TRATAMENTO DE OSTEOARTRITE COM GEL TRANSDÉRMICO DE CANABIDIOL**”.

REFERÊNCIA REMISSIVA A PEDIDOS DE DEPÓSITOS CORRELATOS

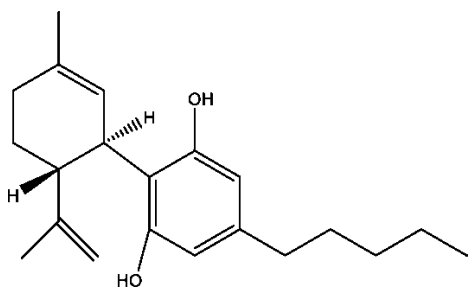
[001] Este pedido reivindica o benefício do pedido provisório US nº de série 62/545.468 depositado em 14 de agosto de 2017 e do pedido provisório US nº de série 62/661.733 depositado em 24 de abril de 2018. Toda a revelação de cada um dos quais é incorporada neste pedido por referência.

CAMPO DA TECNOLOGIA

[002] A presente revelação refere-se geralmente a métodos de tratamento de osteoartrite e, em particular, métodos de tratamento, incluindo administração transdérmica de gel de canabidiol.

ANTECEDENTES

[003] A presente revelação refere-se ao tratamento de osteoartrite usando canabidiol. O canabidiol (CBD) é um canabinoide com a fórmula:



[004] A osteoartrite é uma doença articular degenerativa caracterizada por perda de cartilagem e crescimento ósseo anormal nas articulações do paciente. Os sintomas incluem rigidez e dor e podem levar à diminuição da função ou à incapacidade. A osteoartrite é estimada pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) por afetar mais de 30 milhões de adultos nos Estados Unidos.

[005] Os tratamentos para osteoartrite conhecidos na técnica incluem, entre outros, medicamentos opioides para a dor. Nos últimos

anos, o abuso de analgésicos opioides tornou-se uma grande preocupação. Outros tratamentos existentes incluem anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como inibidores de COX-2. Esses tratamentos podem ter perfis desfavoráveis de efeitos colaterais.

[006] Muitos pacientes com osteoartrite que usam medicamentos atualmente disponíveis não experimentam alívio da dor e melhora do funcionamento físico, ou não podem tolerar os medicamentos devido a efeitos colaterais.

[007] A avaliação da dor, rigidez e funcionamento físico pode ser usada para determinar se os sintomas da osteoartrite de um paciente estão melhorando. O Índice de Osteoartrite das Universidades Western Ontario & McMaster (WOMAC) é um conjunto de questionários padronizados usados por médicos e clínicos para avaliar a condição de pacientes com osteoartrite do joelho e quadril. Inclui a avaliação da dor, rigidez e funcionamento físico das articulações. O WOMAC consiste em 24 itens divididos em três subescalas e mede cinco itens para dor, dois para rigidez e 17 para limitação funcional.

SUMÁRIO

[008] Estudos comportamentais e eletrofisiológicos recentes demonstraram que os canabinoides exercem efeitos antinociceptivos em modelos de osteoartrite em roedores. Sabe-se que o canabidiol (CBD) tem efeitos anti-hiperalgésicos através de sua interação com os receptores TRPV1. O CBD ativa o receptor de adenosina (A2a), que tem amplos efeitos anti-inflamatórios em todo o corpo. Ao bloquear a sinalização de GPR55, que promove a função celular dos osteoclastos, o CBD pode atuar para diminuir a reabsorção óssea.

[009] O canabidiol (CBD) pode fornecer tratamento para pacientes com osteoartrite. O estudo revelado neste pedido mostra que a administração de um gel transdérmico de CBD na pele de um paciente com osteoartrite demonstrou melhora em uma métrica combinada de

dor/função (respondedores compostos). O estudo revelou resultados particularmente bons para pacientes do sexo masculino e para pacientes que relataram um alto escore de dor de referência no início do estudo. Além disso, o estudo mostrou que o tratamento de pacientes com uma dosagem mais baixa de canabidiol, como 250 mg por dia, proporcionou melhores resultados em relação a uma dosagem de 500 mg por dia. A presente revelação fornece uma série de vantagens. A administração transdérmica de CBD pode ter benefícios sobre a dosagem oral, pois permite que o medicamento seja absorvido pela pele diretamente na corrente sanguínea. Isso evita o metabolismo hepático de primeira passagem, potencialmente permitindo níveis mais baixos de dosagem de ingredientes farmacêuticos ativos, com maior biodisponibilidade e melhor perfil de segurança. A entrega transdérmica também evita o trato gastrointestinal, diminuindo a oportunidade de eventos adversos relacionados ao GI e a potencial degradação do CBD pelo ácido gástrico em THC, que pode estar associado a indesejados efeitos psicoativos. O tratamento fornecido neste pedido pode reduzir a frequência e a severidade da dor experimentada pelo paciente. O tratamento tem efeitos colaterais limitados. O tratamento pode ser usado por, por exemplo, aqueles que não respondem bem aos tratamentos existentes, experimentam efeitos colaterais negativos associados a esses tratamentos ou, no caso de tratamentos com opioides, em que os pacientes desejam um tratamento sem opioides.

[0010] Em um aspecto, é revelado um método para o tratamento de um ou mais sintomas de osteoartrite em um paciente. O método inclui a administração transdérmica de uma quantidade eficaz de canabidiol (CBD) ao paciente em que um ou mais sintomas de osteoartrite são tratados no paciente.

[0011] Em algumas modalidades, a quantidade eficaz está entre 250 e 500 mg por dia. A quantidade eficaz pode ser de cerca de 250 mg

por dia. A quantidade eficaz pode ser 500 mg por dia. Em algumas modalidades, a quantidade eficaz é de 125 mg.

[0012] Em algumas modalidades, o CBD é (-)-CBD. O CBD pode ser um CBD sintético. O CBD pode ser um CBD purificado. Em algumas modalidades, o CBD é um CBD derivado botânico.

[0013] O CBD pode ser formulado como um gel. Em algumas modalidades, o CBD é formulado como um gel com permeação aprimorada.

[0014] Em algumas modalidades, o canabidiol está dentro de uma composição farmacêutica e a concentração de canabidiol dentro da composição farmacêutica é de 3% a 5%. Em algumas modalidades, o canabidiol está dentro de uma composição farmacêutica e a concentração de canabidiol dentro da composição farmacêutica é de 4,2%.

[0015] A administração transdérmica de uma quantidade eficaz de canabidiol pode incluir a aplicação de um gel adequado para aplicação transdérmica na pele do paciente.

[0016] Em algumas modalidades, o CBD é administrado em dose única diária. O CBD pode ser administrado em duas doses diárias.

[0017] A administração transdérmica de uma quantidade eficaz de CBD pode reduzir a intensidade de um pior escore médio de dor no joelho em comparação com a referência. Em algumas modalidades, um ou mais sintomas aliviados é a dor no joelho. Um ou mais sintomas aliviados podem ser dor e função. Em algumas modalidades, o alívio de um ou mais sintomas de osteoartrite inclui uma melhora no escore de função física WOMAC. Aliviar um ou mais sintomas da osteoartrite pode incluir uma melhora na análise da resposta composta. Em algumas modalidades, o alívio de um ou mais sintomas de osteoartrite pode incluir uma melhora na dor e na função.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0018] A invenção pode ser mais completamente compreendida a partir da seguinte descrição detalhada em conjunto com os desenhos

anexados, nos quais:

[0019] A Figura 1 mostra um gráfico do pior escore médio semanal de dor no joelho ao longo do tempo por grupo de tratamento.

[0020] A Figura 2 mostra um gráfico da redução média da referência para a semana 12 nos piores escores médios de dor no joelho.

[0021] A Figura 3 mostra um gráfico da variação percentual média no pior escore médio semanal de dor no joelho ao longo do tempo por grupo de tratamento.

[0022] A Figura 4 mostra um gráfico dos respondedores compostos na última observação realizada (LOCF), em que um respondedor composto é um paciente com redução >30% na dor e 20% na função física do WOMAC.

[0023] A Figura 5 mostra um gráfico do pior escore médio semanal de dor no joelho ao longo do tempo por grupo de tratamento e sexo (masculino).

[0024] A Figura 6 mostra um gráfico dos respondedores compostos na LOCF apenas para homens.

[0025] A Figura 7 mostra um gráfico do pior escore médio semanal de dor no joelho ao longo do tempo por grupo de tratamento e sexo (feminino).

[0026] A Figura 8 mostra um gráfico do pior escore médio semanal de dor no joelho ao longo do tempo, por grupo de tratamento e escore de referência para pacientes com escore de referência maior ou igual a 7.

[0027] A Figura 9 mostra um gráfico para a redução média da referência para a semana 12 nos piores escores médios de dor no joelho ou nos pacientes com escore de dor de referência maior ou igual a 7.

[0028] A Figura 10 mostra um gráfico do pior escore médio semanal de dor no joelho ao longo do tempo por grupo de tratamento e escore de referência para pacientes com escore de referência menor que 7.

[0029] As Figuras 11A e 11B mostram gráficos para a resposta composta em pacientes com (11A) e sem (11B) históricos médicos selecionados.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0030] A presente revelação refere-se geralmente à administração de medicamento com CBD na pele de um paciente para permeação transdérmica através e nas camadas da pele para entrega à corrente sanguínea do paciente.

[0031] Como utilizado neste pedido, o termo “canabidiol” ou “CBD” refere-se a canabidiol; pró-fármacos de canabidiol; derivados farmacêuticamente aceitáveis de canabidiol, incluindo sais farmacêuticamente aceitáveis de canabidiol, pró-fármacos de canabidiol e derivados de canabidiol. O CBD inclui 2-[3-metil-6-(1-metiletenil)-2-ciclo-hexen-1-il]-5-pentil-1,3-benzenodiol, bem como sais, solvatos, metabólitos farmacêuticamente aceitáveis (por exemplo, metabólitos cutâneos) e precursores metabólicos dos mesmos. A síntese do CBD é descrita, por exemplo, em Petilka et al., *Helv. Chim. Acta*, 52:1102 (1969) e em Mechoulamet al., *J. Am. Chem. Soc.*, 87:3273 (1965), que são incorporados neste pedido por referência.

[0032] Como utilizado neste pedido, o termo “tratar” ou “tratamento” refere-se a mitigar, melhorar, atenuar ou aliviar pelo menos um sintoma de uma condição, doença ou distúrbio em um indivíduo, como um ser humano, ou a melhora de uma medida determinável associada a uma condição, doença ou distúrbio.

[0033] Como utilizado neste pedido, o termo “administração transdérmica” refere-se ao contato do CBD com a pele do paciente ou do indivíduo em condições eficazes para que o CBD penetre na pele.

[0034] Como utilizado neste pedido, o termo “eficácia clínica” refere-se à capacidade de produzir um efeito desejado em seres humanos, como mostrado por meio de um ensaio clínico da Administração de

Alimentos e Fármacos (Food and Drug Administration (FDA)), ou de qualquer equivalente estrangeiro.

[0035] Como utilizado neste pedido, o medicamento inclui qualquer pomada, creme, solução, suspensão, loção, pasta, gel, hidrogel, spray, espuma, sólido ou óleo que pode ser criado ou formado e usado para administrar CBD (ou um pró-fármaco de CBD) a um mamífero, sozinho ou em conjunto com um curativo, adesivo etc.

[0036] O CBD pode ser entregue transdermicamente ao paciente aplicando um medicamento com CBD topicamente. O medicamento com CBD pode incluir diluentes e veículos inertes, bem como outros excipientes, como agentes umectantes, conservantes e agentes de suspensão e dispersão. Além desses componentes geralmente inativos, as formulações tópicas contendo CBD podem incluir ainda agentes ativos adicionais, particularmente agentes ativos para o tratamento da dor, desconforto ou outros fatores para o tratamento de uma doença do paciente. Por exemplo, os materiais ativos podem incluir analgésicos, como opiáceos e outros agentes ativos analgésicos que operam em outros receptores que não os receptores de CBD.

[0037] A formulação tópica pode ser aplicada diretamente sobre a pele e, opcionalmente, coberta (por exemplo, com um curativo ou gaze) para minimizar a probabilidade de perturbação. Alternativamente, a formulação tópica pode ser revestida na superfície de um curativo, gaze etc., ou absorvida dentro do curativo, gaze etc., de modo que o medicamento tópico esteja em contato direto com a pele do paciente. O gel não precisa ser administrado próximo à articulação ou articulações artríticas do paciente.

[0038] A quantidade eficaz como descrita neste pedido pode ser uma quantidade de dosagem diária de, por exemplo, cerca de 50 mg, cerca de 75 mg, cerca de 100 mg, cerca de 125 mg, cerca de 150 mg, cerca de 175 mg, cerca de 200 mg, cerca de 225 mg, cerca de 250 mg,

cerca de 275 mg, cerca de 300 mg, cerca de 325 mg, cerca de 350 mg, cerca de 375 mg, cerca de 400 mg, cerca de 425 mg, cerca de 450 mg, cerca de 475 mg, cerca de 500 mg, cerca de 525 mg, cerca de 550 mg, cerca de 575 mg, cerca de 600 mg, cerca de 625 mg, cerca de 650 mg, cerca de 675 mg ou cerca de 700 mg. Qualquer um dos valores anteriores pode formar um intervalo; por exemplo, uma dose diária pode ser de cerca de 125 mg a cerca de 325 mg.

[0039] A quantidade eficaz como descrita neste pedido pode ser uma quantidade de dosagem diária de cerca de 250 mg por dia ou cerca de 500 mg por dia. A dose pode ser administrada como uma dose diária única ou a dose pode ser administrada como uma dose duas vezes ao dia, por exemplo, 125 mg duas vezes ao dia ou 250 mg duas vezes ao dia.

[0040] O CBD pode estar na forma de gel e pode ser produzido farmaceuticamente como um gel límpido, com permeação aprimorada, que é projetado para fornecer administração controlada de medicamentos transdermicamente com dosagem uma ou duas vezes ao dia. O gel de CBD pode ter entre 1% (p/p) de CBD e 7,5% (p/p) de CBD. O gel de CBD pode ter, por exemplo, 4,2% (p/p) de CBD ou 7,5% (p/p) de CBD. O gel de CBD pode ser aplicado topicamente pelo paciente ou profissional de saúde na parte superior do braço e ombro do paciente, costas, coxa ou qualquer combinação dos mesmos.

[0041] A composição de canabidiol pode incluir um ou mais de cada um de um intensificador de permeação, agente de solubilização, um solubilizador, um antioxidante, um agente de volume, um agente espessante ou um modificador de pH. Exemplos dos componentes anteriores são definidos no Manual de Excipientes Farmacêuticos, que é incorporado neste pedido por referência. Os potenciadores de permeação incluem: ácido isoestárico, ácido octanoico, ácido oleico, álcool oleílico, álcool laurílico, oleato de etila, miristato de isopropila, estearato de

butila, laurato de metila, adipato de di-isopropila, monolaurato de glicerila, éter tetra-hidrofurfurílico, éter de polietilenoglicol, polietilenoglicol, 2-(2-etoxietóxi)etanol, éter monometílico de dietilenoglicol, éteres alquilarílicos de óxido de polietileno, éteres monometílicos de óxido de polietileno, éteres dimetílicos de óxido de polietileno, sulfóxido de dimetila, glicerol, acetato de etila, éster acetoacético, N-alquilpirrolidona e combinações dos mesmos.

[0042] O gel de CBD pode incluir um agente solubilizante, um intensificador de permeação, um solubilizador, antioxidante, agente de volume, agente espessante e/ou um modificador de pH. A composição do gel de CBD pode ser, por exemplo, a. canabidiol presente em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 20% (p/p) da composição; b. um álcool inferior possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono presentes em uma quantidade de cerca de 15% a cerca de 95% (p/p) da composição; c. um primeiro intensificador de penetração presente em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 20% (p/p) da composição; e d. água em quantidade suficiente para a composição totalizar 100% (p/p). Outras formulações do gel de CBD podem ser encontradas na Publicação Internacional nº WO 2010/127033, cujo inteiro teor é incorporado neste pedido por referência.

[0043] O medicamento com CBD pode ser armazenado dentro de uma garrafa, tubo, pacote, sachê, bolsa ou embalagem similar. Um sachê, e em particular um sachê de uso único, pode ser fornecido de modo que a quantidade de medicamento dentro do sachê seja apropriada para uma única utilização.

EXEMPLIFICAÇÃO

[0044] Trezentos e vinte (320) pacientes com idade entre 41 e 78 anos com osteoartrite confirmada do joelho foram randomizados no estudo multicêntrico, duplo-cego. Os pacientes que completaram o repouso farmacológico de uma semana e na fase inicial de sete a dez

dias foram randomizados 1:1:1 para receber 250 mg de CBD diariamente, 500 mg de CBD diariamente ou placebo, por 12 semanas. Os pacientes inscritos tiveram um pior escore médio de dor no joelho de 6,9 em uma escala de 1 a 10 durante a referência. As doses de 250 mg e 500 mg foram administradas como um gel de CBD 4,2% (p/p). A disposição do paciente é mostrada na Tabela 1 e a demografia do paciente para o conjunto de análise de segurança é mostrada na Tabela 2.

Tabela 1

Disposição do Paciente			
	Placebo n (%)	Gel transdérmico de CBD 250 mg/dia n (%)	Gel transdérmico de CBD 500 mg/dia n (%)
Randomizado	107 (100)	107 (100)	106 (100)
Conjunto de Análise de Segurança	106 (99)	107 (100)	106 (100)
Conjunto de Análise de Eficácia	103 (96)	106 (99)	105 (99)
Estudo Concluído	71 (66)	84 (79)	81 (76)
Estudo Descontinuado	36 (34)	23 (22)	25 (24)
Devido a EA	8 (8)	8 (8)	4 (4)
Retirou o consentimento	22 (21)	9 (8)	17 (16)
Decisão do Investigador	0 (0)	1(1)	2 (2)
Perdido para Acompanhamento	4 (4)	2 (2)	0 (0)
Outras	2 (2)	3 (3)	2 (2)

Tabela 2

Informações Demográficas (Conjunto de Análise de Segurança)			
	Placebo N=106	Gel transdérmico de CBD 250 mg/dia N = 107	Gel transdérmico de CBD 500 mg/dia N = 106
Idade, anos (Média)	61,6	61,6	62,1
Sexo, n (%)			
Masculino	54 (51)	55 (51)	48 (45)
Feminino	52 (49)	52 (49)	58 (55)
Etnia, n (%)			
Branca	99 (93)	98 (92)	100 (94)

Aborígine	2 (2)	1(1)	2 (2)
Asiática:	0 (0)	4 (4)	3 (3)
Outras	5 (5)	4 (4)	1(1)
Peso, kg (Média)	85,67	88,45	87,43
IMC, kg/m ² (Média)	30,13	30,84	30,57

[0045] Em todos os participantes, os pacientes em dose diária de 250 mg de CBD alcançaram redução média de 2,64 a partir da referência nos piores escores médios de dor no joelho na semana 12; pacientes com 500 mg de CBD diariamente obtiveram uma redução média de 2,83 em relação à referência nos piores escores médios de dor no joelho na semana 12; e os pacientes que receberam placebo alcançaram uma redução média de 2,37 desde a referência, nos piores escores médios de dor no joelho na semana 12. Esses resultados não foram estatisticamente significativos. As Figuras 1 e 2 mostram o pior escore médio semanal de dor no joelho ao longo do tempo por grupo de tratamento e mostram que a dor diminuiu nos grupos ativos e no placebo. A Figura 3 mostra a variação percentual média no pior escore médio semanal de dor no joelho correspondente aos resultados mostrados na Figura 1. Um modelo de medidas repetidas de modelo misto (MMRM) foi usado para testar as diferenças entre os grupos com tratamento ativo e placebo com base em todos os piores escores médios semanais de dor no joelho, da referência à semana 12.

[0046] Durante um período inicial de 7 dias, os pacientes foram instruídos a finalizar o uso de outro tratamento osteoartrítico, como NSAID ou inibidor da COX-2, mas foram autorizados a usar acetaminofeno para uso em resgate. Nesse momento, a pior média de dor no joelho da referência foi identificada para cada paciente. Durante o estudo, o uso de acetaminofeno no resgate foi permitido para os grupos de estudo ativo e placebo, e não houve diferença entre os grupos na prevalência de uso em resgate.

[0047] Resultados estatisticamente significativos foram alcançados

para o respondedor composto (ou seja, o número e a porcentagem de pacientes com uma melhora semanal média no pior escore de dor >30% na última observação realizada e uma redução da subescala de função física WOMAC de >20% na última observação realizada (LOCF)) para 250 mg de CBD diariamente ($p = 0,016$), como mostrado na Figura 4. O Teste Exato de Fisher foi usado para testar as diferenças nos respondedores compostos entre cada tratamento ativo e placebo na LOCF. Na análise de resposta composta, uma resposta positiva na análise de resposta composta indicou uma redução >30% nos piores escores médios diários de dor e uma melhora >20% no escore da função física WOMAC (Índice de Osteoartrite das Universidades Western Ontario & McMaster). Portanto, um escore de resposta composta positiva demonstra uma melhora na dor e na função. Acredita-se que o escore do respondedor composto seja mais eficaz na distinção entre o efeito do fármaco e o placebo, porque o resultado do respondedor composto inclui componentes de dor e função.

[0048] Um sumário das análises dos respondedores compostos na última observação é relatado na Tabela 3. A Tabela 3 mostra que 60 dos 93 pacientes apresentaram uma resposta de 20% ou mais no escore de função física WOMAC após o tratamento com 250 mg por dia de CBD em gel de CBD 4,2%. Além disso, 53 em 106 observaram pelo menos 30% de redução na dor, com uma resposta composta de 49 em 93 (52,7%) exibindo a resposta composta.

Tabela 3:

Sumário das Análises de Respondedores Compostos em Pacientes com Eficácia de Última Observação

Variável	Placebo	250 mg de CBD	500 mg de CBD
Categoria	(n = 103)	(n = 106)	(n = 105)
Redução de 30 por cento na dor diária			
Número de pacientes com avaliação	103	106	105
Sim	41 (39,8)	53 (50,0)	51 (48,6)
Não	62 (60,2)	53 (50,0)	54 (51,4)

20 por cento de respondedores no escore de função física WOMAC			
Número de pacientes com avaliação	88	93	91
Sim	45 (51,1)	60 (64,5)	54 (59,3)
Não	43 (48,9)	33 (35,5)	37 (40,7)
Respondedor Composto			
Número de pacientes com avaliação	88	93	91
Sim	30 (34,1)	49 (52,7)	41 (45,1)
Não	58 (65,9)	44 (47,3)	50 (54,9)
valor p		0,016	0,169
(de um Teste Exato de Fischer)			

[0049] Resultados estatisticamente significativos também foram registrados para a taxa de resposta com base na redução de >30% na pior severidade da dor na semana 8 para 250 mg de CBD diariamente ($p = 0,037$). Uma tendência para significância estatística foi observada em outros parâmetros secundários.

[0050] Além de demonstrar o valor do canabidiol para osteoartrite, os presentes dados também fornecem informações sobre os níveis de dosagem. A dose diária de 250 mg de canabidiol mostra melhores resultados do que 500 mg diariamente na avaliação composta e em cada componente da avaliação composta. Ver a Figura 6. Além disso, a tendência de melhora de 500 mg para 250 mg sugere que doses inferiores a 250 mg podem proporcionar benefícios similares ou maiores aos pacientes. A análise de dosagem/peso, discutida abaixo, suporta especialmente uma dosagem reduzida (abaixo de 250 mg), a fim de alcançar os bons resultados observados para tratamento com baixa dosagem/peso.

[0051] Dados de segurança: O gel de CBD mostrou-se muito bem tolerado e o perfil de segurança foi consistente com os dados revelados anteriormente de ensaios clínicos. A Tabela 4 fornece um resumo dos eventos adversos.

Tabela 4

Sumário de Eventos Adversos			
	Placebo N=106 n (%)	Gel transdérmico de CBD 250 mg/dia N = 107 n (%)	Gel transdérmico de CBD 500 mg/dia N = 106 n (%)
Pacientes com pelo menos 1 TEAE	45 (42,5)	53 (49,5)	53 (50)
Secura no local da aplicação	1(1)	5 (5)	3 (3)
Reação no local da aplicação	1(1)	3 (3)	0
Dor no local da aplicação	0	3 (3)	0
Dor de cabeça	4 (4)	6 (6)	2 (2)
Tontura	0	0	3 (3)

[0052] Dados Farmacocinéticos: As concentrações plasmáticas médias da dose para as doses diárias de CBD de 500 mg e 250 mg foram proporcionais à dose, com os níveis de dose de 500 mg sendo aproximadamente duas vezes a concentração plasmática da dose de 250 mg.

[0053] Os dados obtidos no estudo descrito no Exemplo 1 também foram analisados em relação ao gênero. Homens em tratamento com 250 mg de CBD diariamente alcançaram uma redução média de 1,65 desde a referência nos piores escores médios de dor no joelho na semana 4, em comparação com uma redução média de 1,19 em relação à referência em homens que receberam placebo ($p = 0,156$); uma redução média de 2,30 da referência nos piores escores médios de dor no joelho na semana 8 em comparação com uma redução de 1,56 da referência em homens que receberam placebo ($p = 0,066$); e uma redução média de 2,68 da referência nos piores escores médios de dor no joelho na semana 12 em comparação com uma redução média de 1,70 da referência nos homens que receberam placebo ($p = 0,049$).

Tabela 5: Pior Escore de Dor no Joelho por Semana para Pacientes do Sexo Masculino

PACIENTES DO SEXO MASCULINO						
	placebo		250 mg		500mg	
referência	n=54	6,9	n=55	6,77	n=48	6,85
sem4		5,61		5,05		5,33
valor p				0,156		0,323
% de redução		17%		24%		22%
sem8		5,24		4,47		4,73
valor p				0,066		0,474
% de redução		23%		34%		30%
sem12	n=34	5,21	n=47	4,16	n=38	4,44
valor p				0,049		0,193
% de redução		25%		39%		33%

Respondedores compostos

	27%	60%	41%
valor p		0,003	0,174

[0054] A Figura 5 mostra o pior escore médio semanal médio de dor no joelho ao longo do tempo para os homens e mostra que os homens experimentaram uma redução significativa no escore médio de dor no joelho em comparação com o placebo, tanto para 250 mg de CBD quanto para 500 mg de CBD, com os menores escores médios de dor relatados para pacientes que receberam 250 mg de CBD no ponto final do estudo. A Figura 6 mostra os respondedores compostos na LOCF apenas para homens.

[0055] Enquanto pacientes do sexo feminino mostraram uma redução na dor, como mostrado na Figura 6, o grupo placebo feminino demonstrou uma maior redução na dor. As mulheres não alcançaram significância no desfecho. A Figura 7 mostra a média semanal média do pior escore de dor no joelho ao longo do tempo para pacientes do sexo feminino, mostrando que a dor diminuiu nos braços ativo e placebo ao longo do estudo, mas sem significância no final do estudo.

[0056] Os dados obtidos no estudo também foram analisados em

relação à resposta em diferentes níveis de severidade da dor e mostraram maior efetividade em pacientes com maior escore de dor de referência. O valor médio da pior dor no joelho foi de 6,9. Em uma avaliação de pacientes com uma pontuação inicial de dor >7 , havia 101 pacientes em uso de CBD e 48 pacientes no grupo placebo nessa faixa de base dentro deste grupo. Pacientes em tratamento com CBD alcançaram uma redução média de 2,17 desde a referência, na média dos piores escores de dor no joelho na semana 4, em comparação com uma redução média de 1,6 em relação à referência em pacientes que receberam placebo ($p = 0,029$); uma redução média de 3,02 da referência nos piores escores médios de dor no joelho na semana 8, em comparação com uma redução média de 2,22 da referência em pacientes que receberam placebo ($p = 0,054$); e uma redução média de 3,29 da referência nos piores escores médios de dor no joelho na semana 12, em comparação com uma redução média de 2,52 da referência nos pacientes que receberam placebo ($p = 0,086$). Ver a Figura 9.

Tabela 6: Pior escore de dor no joelho por semana para pacientes com escore médio de dor ≥ 7 na referência.

≥ 7				
	placebo		CBD	
referência,	n=48	7,82	n=101	7,7
sem4		6,21		5,45
% de redução do valor p		20%		0,029
				28%
sem8		5,7		4,61
% de redução do valor p		28%		0,054
				40%
sem12 n=29		5,43	n=75	4,34
valor p				0,086
% de redução		32%		43%

Respondedores compostos

	33%	51%
valor p		0,083

[0057] A Figura 8 mostra que o escore de dor no joelho para pacientes com um escore de referência de dor no joelho maior ou igual a 7 foi reduzido tanto para 250 mg de CBD quanto para 500 mg de CBD em um grau maior do que para o placebo. A Figura 9 mostra a redução média da referência para a semana 12 nos piores escores médios de dor no joelho para pacientes com um escore de dor no joelho de referência maior ou igual a 7. Os dados na Figura 9 são apresentados como o grupo placebo versus o gel transdérmico de CBD combinado (isto é, ambos os grupos de dosagem combinados). Em comparação, a Figura 10 mostra os dados correspondentes para pacientes com um escore inicial de dor no joelho menor que 7. Para este grupo, a redução da dor em relação ao placebo não foi estatisticamente significativa.

[0058] Os resultados anteriores na Tabela 5 e na Tabela 6 que também podem ser comparados com os totais de pacientes gerais são relatados na Tabela 7, demonstrando que os resultados para pacientes do sexo masculino e para pacientes com uma dor de referência maior ou igual a 7 mostram maior redução da dor do que na população geral do estudo e relativamente menos redução associada ao placebo.

Tabela 7: Pior Pontuação de Dor no Joelho por Semana Por Todo o Estudo.

TOTAL DE PACIENTES			250 mg		500mg	
placebo						
referência	n=103	6,81	n=106	6,8	n=105	6,87
sem4		5,26		5,09		4,96
valor p				0,432		0,067
% de redução		22%		24%		27%
sem8		4,85		4,43		4,27
valor p				0,193		0,21
% de redução		28%		34%		37%
sem12	n=67	4,45	n=76	4,23	n=75	3,99
valor p				0,517		0,249
% de redução		35%		38%		41%

Respondedores compostos

	34%	53%	45%
valor p		0,016	0,169

[0059] A variabilidade nos escores de referência da dor afeta a eficácia. A Tabela 8 mostra a resposta composta em função do desvio padrão da referência da dor.

Tabela 8

Resposta composta como uma função do desvio padrão da dor da referência			
	Placebo	Gel transdérmico de CBD 250 mg/dia	Gel transdérmico de CBD 500 mg/dia
Desvio Padrão da Dor de Referência Inferior a 33%	27% (n=10/37)	50% (n= 17/34) (p=0,055)	52% (n= 15/29) (p=0,046)
Desvio Padrão da Dor de Referência Médio de 33%	40% (n=10/25)	57% (n = 20/35) (NS)	26% (n = 7/27) (NS)
Desvio Padrão da Dor de Referência Superior a 33%	39% (n= 10/26)	50% (n = 12/24) (NS)	54% (n = 19/35) (NS)

[0060] A resposta composta também foi analisada em pacientes com histórico médico sem seleção. Históricos médicos selecionados consistem em dor neuropática central, fibromialgia, depressão, mudança de humor, disforia, fadiga e/ou insônia. As Figuras 11A e 11B são um gráfico detalhando a resposta composta em pacientes com e sem histórico médico selecionado.

[0061] Os dados do estudo também foram analisados em relação à dose ativa por peso do paciente (ou seja, dosagem/peso em mg de CBD/kg de peso do paciente). Para esta análise, a população de pacientes foi dividida em três grupos: Percentil 0-25, percentil 25-75 e percentil 75-100, em dose/peso. A Tabela 9 é um resumo da análise dos respondedores compostos na última observação do Quartil 0-25% de Dose/Peso. A Tabela 10 é um resumo da análise dos respondedores compostos na última observação do Quartil 25-75% de Dose/Peso. A Tabela 11 é um resumo da análise dos respondedores compostos na última observação do Quartil 75-100% de Dose/Peso.

Tabela 9

Categoria Variável	Placebo (N=103)	Gel de CBD 250 mg (N=52)
Redução de 30porcento na dor diária		
Número de pacientes com avaliação	103	52
Sim	41 (39,8)	29 (55,8)
Não	62 (60,2)	23 (44,2)
20 por cento de respondedores no escore de função física WOMAC		
Número de pacientes com avaliação	88	46
Sim	45 (51,1)	32 (69,6)
Não	43 (48,9)	14 (30,4)
Respondedores compostos		
Número de pacientes com avaliação	88	46
Sim	30 (34,1)	27 (58,7)
Não	58 (65,9)	19 (41,3)
valor p		0,010

Tabela 10

Categoria Variável	Placebo (N=103)	Gel de CBD 250 mg (N = 54)	Gel de CBD 500 mg (N = 52)
Redução de 30 por cento na dor diária			
Número de pacientes com avaliação	103	54	52
Sim	41 (39,8)	24 (44,4)	26 (50,0)
Não	62 (60,2)	30 (55,6)	26 (50,0)
20 por cento de respondedores no escore de função física WOMAC			
Número de pacientes com avaliação	88	47	45
Sim	45 (51,1)	28 (59,6)	26 (57,8)
Não	43 (48,9)	19 (40,4)	19 (42,2)
Respondedores compostos			
Número de pacientes com avaliação	88	47	45
Sim	30 (34,1)	22 (46,8)	22 (48,9)
Não	58 (65,9)	25 (53,2)	23 (51,1)
valor p		0,194	0,133

Tabela 11

Categoria Variável	Placebo (N=103)	Gel de CBD 500 mg (N = 53)
Redução de 30 por cento na dor diária		
Número de pacientes com avaliação	103	53
Sim	41 (39,8)	25 (47,2)
Não	62 (60,2)	28 (52,8)
20 por cento de respondedores no escore de função física WOMAC		
Número de pacientes com avaliação	88	46
Sim	45 (51,1)	28 (60,9)
Não	43 (48,9)	18 (39,1)
Respondedores compostos		
Número de pacientes com avaliação	88	46
Sim	30 (34,1)	19 (41,3)
Não	58 (65,9)	27 (58,7)
valor p		0,453

[0062] Essa análise mostra que os pacientes do grupo de 0 a 25% exibiram a maior porcentagem de respondedores compostos, com 27 dos 46 (58,7%) exibindo redução de 30% na dor e 20% de resposta no escore de função física WOMAC. 69,6% dos pacientes deste grupo demonstraram 20% de resposta no escore de função física WOMAC. Em comparação, menos da metade dos pacientes nos grupos de percentis 25-75 exibiram a resposta composta (46,8% para os subconjuntos de 250 mg de CBD e 48,9% para os subconjuntos de 500 mg de CBD). Para o grupo de percentil 75-100, apenas 41,3% exibiram a resposta composta. Dessa forma, a análise da dosagem/peso mostrou que uma menor dosagem/peso foi mais eficaz. Além disso, a análise permite a comparação de dois grupos de pacientes com 250 mg de CBD: aqueles que recebem uma dosagem/peso mais baixa (percentil 0-25) e uma dosagem/peso mais alta (percentil 25-75). Essa comparação

mostra que, dentro do grupo de 250 mg do CBD, uma dosagem/peso mais baixa demonstrou um melhor escore de resposta composta. Esta tendência indica que uma quantidade de dose inferior a 250 mg pode ser benéfica para os pacientes. Dosagens mais baixas abaixo de 250 mg permitirão que mais pacientes recaiam dentro da faixa de baixa dosagem/peso dos princípios ativos demonstrados neste pedido para produzir resultados favoráveis.

Sumário de Resultados

[0063] Nem a dose de 250 mg nem a dose de 500 mg dos grupos de gel transdérmico de CBD demonstraram separação estatisticamente significativa do placebo em termos de redução média da referência para a semana 12 nos piores escores médios de dor no joelho. A análise revelou que uma separação significativa do gel transdérmico do CBD em relação ao placebo foi observada para aqueles com um escore inicial ≥ 7 . A análise destacou que as mulheres exibiram uma resposta maior ao placebo que os homens.

[0064] Um número significativamente maior de pacientes que recebem 250 mg de gel transdérmico de CBD diariamente (52,7%) foram respondedores compostos em comparação com aqueles que receberam placebo (34,1%). A análise revelou que a diferença do placebo para os grupos de 250 mg e 500 mg aumentou entre aqueles que tiveram a quantidade de variabilidade nos escores de dor de referência.

[0065] Todas as publicações e referências citadas neste pedido são expressamente incorporadas neste pedido por referência na sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma quantidade eficaz de canabidiol (CBD), caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para tratar um ou mais sintomas de osteoartrite em um paciente.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a quantidade eficaz está entre 250 mg e 500 mg diariamente.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a quantidade eficaz é cerca de 250 mg diariamente.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a quantidade eficaz é cerca de 500 mg diariamente.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o CBD é (-)-CBD.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o CBD é formulado como um gel.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o CBD é formulado como um gel com permeação aprimorada.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a quantidade eficaz é cerca de 125 mg.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o canabidiol que está dentro de uma composição farmacêutica e a concentração de canabidiol que está dentro da composição farmacêutica é de 3% a 5%.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o canabidiol que está dentro de uma composição farmacêutica e a concentração de canabidiol dentro da composição farmacêutica é de 4,2%.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a administração transdérmica de uma quantidade eficaz de canabidiol compreende a aplicação de um gel adequado para aplicação

transdérmica na pele do paciente.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o CBD é administrado em uma dose diária única.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o CBD é administrado em duas doses diárias.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o CBD é um CBD sintético.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o CBD é um CBD purificado.

16. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o CBD é um derivado botânico.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a administração transdérmica de uma quantidade eficaz de CBD reduz a intensidade de um pior escore médio de dor no joelho em comparação com uma referência.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas que são aliviados é a dor no joelho.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um ou mais sintomas que são aliviados é a dor e a função.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o alívio de um ou mais sintomas de osteoartrite compreende uma melhora no escore de função física WOMAC.

21. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o alívio de um ou mais sintomas de osteoartrite compreende uma melhora na análise da resposta composta.

22. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o alívio de um ou mais sintomas de osteoartrite compreende uma melhora na dor e na função.

23. Composição farmacêutica para tratar um ou mais sintomas de osteoartrite em um paciente, caracterizada pelo fato de que

compreende canabidiol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e veículos, diluentes e/ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

24. Invenção, caracterizada por quaisquer de suas concretizações ou categorias de reivindicação englobadas pela matéria inicialmente revelada no pedido de patente ou em seus exemplos aqui apresentados.

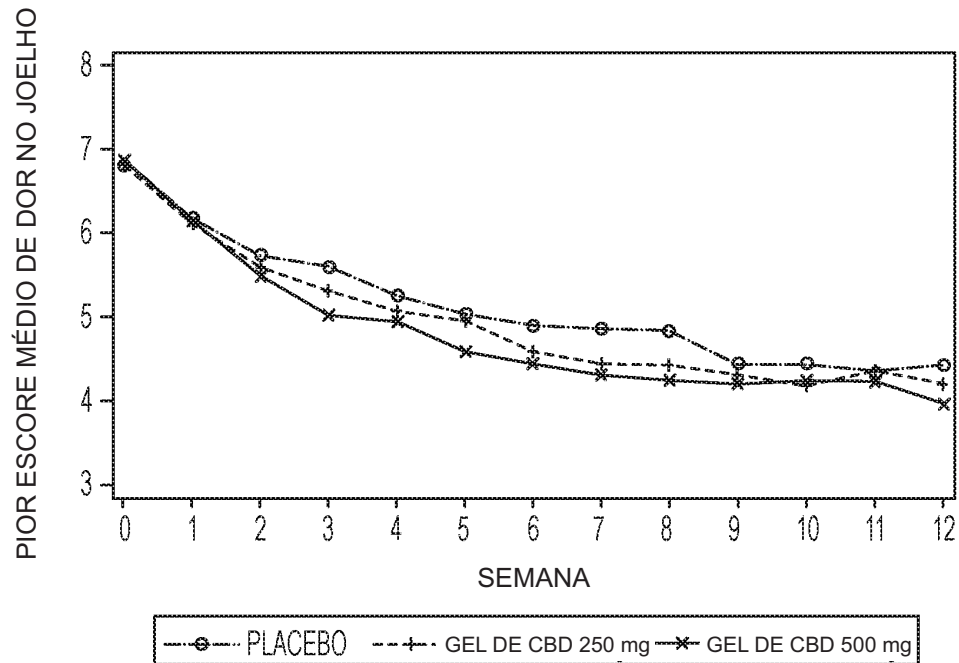


FIG. 1

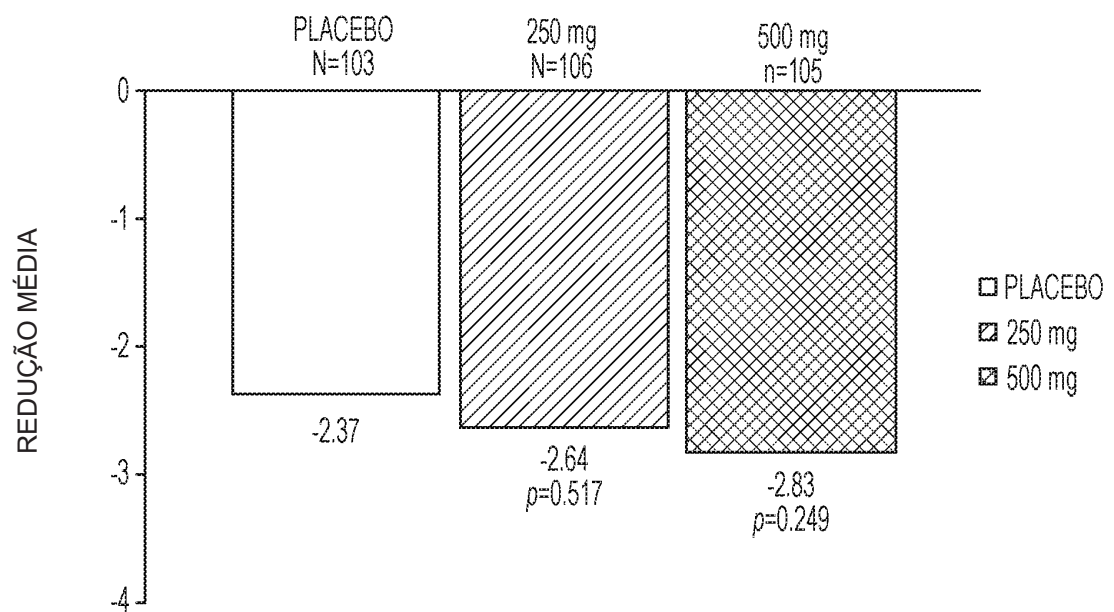


FIG. 2

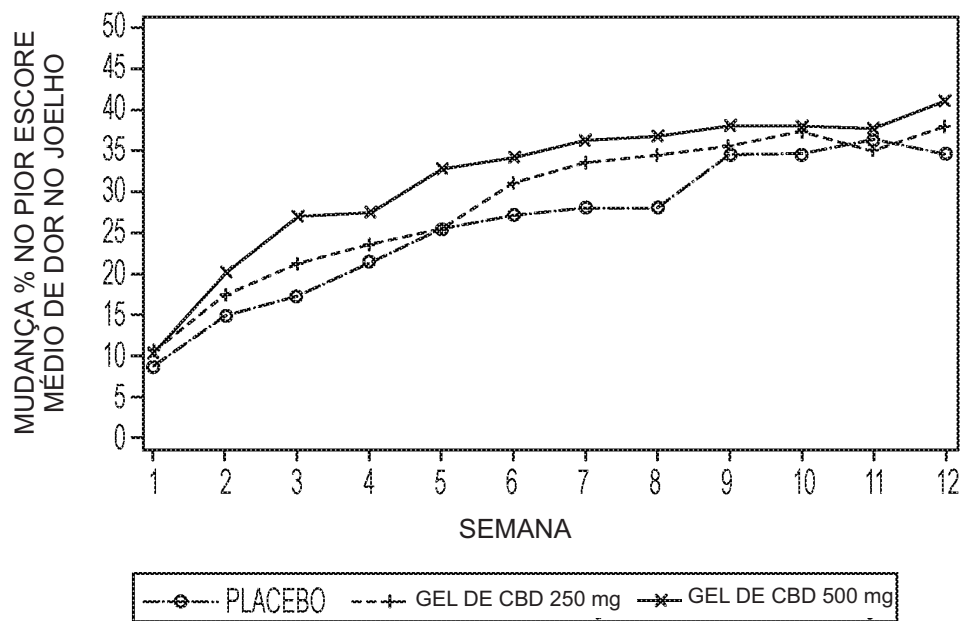


FIG. 3

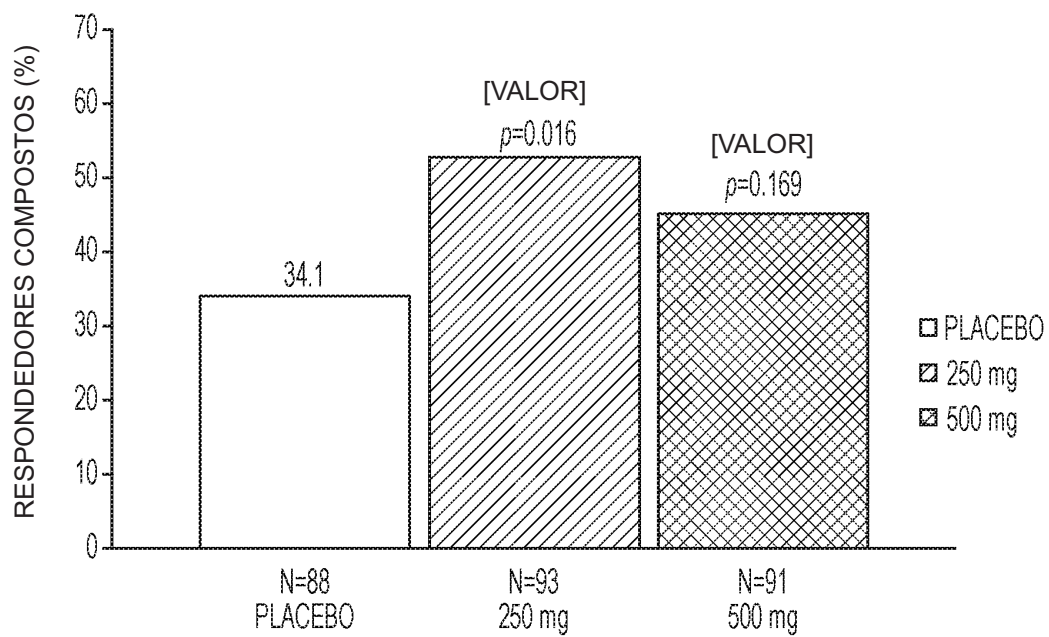


FIG. 4

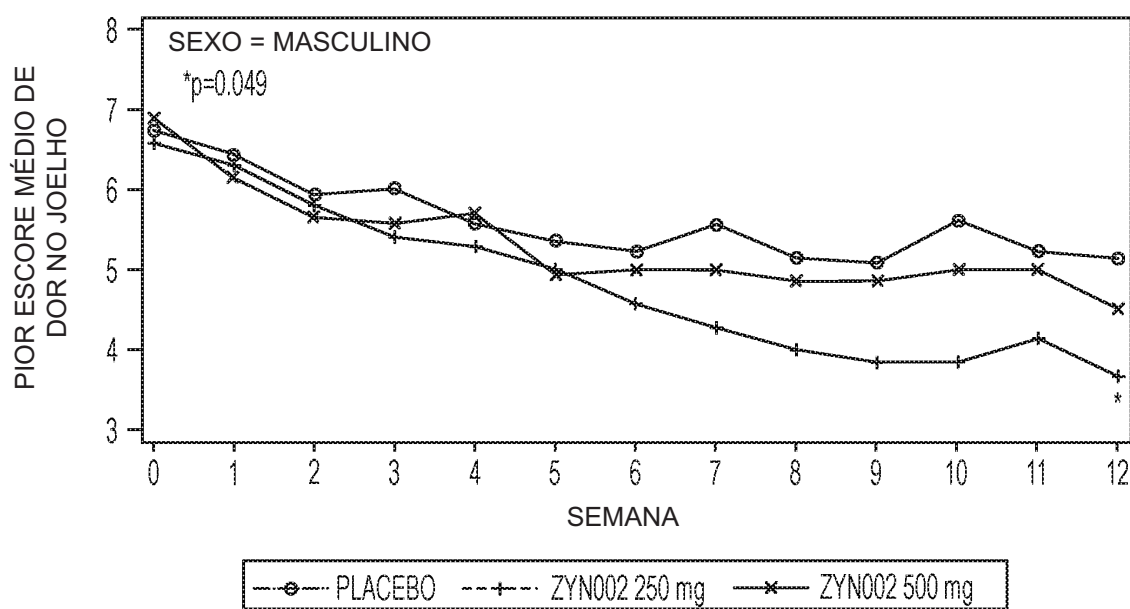


FIG. 5

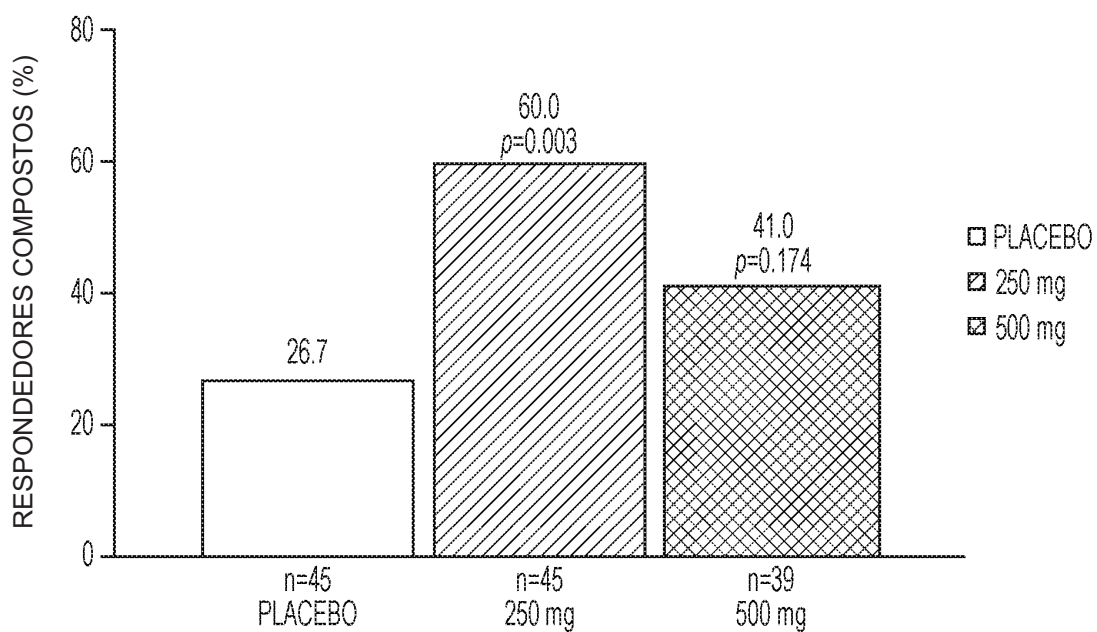


FIG. 6

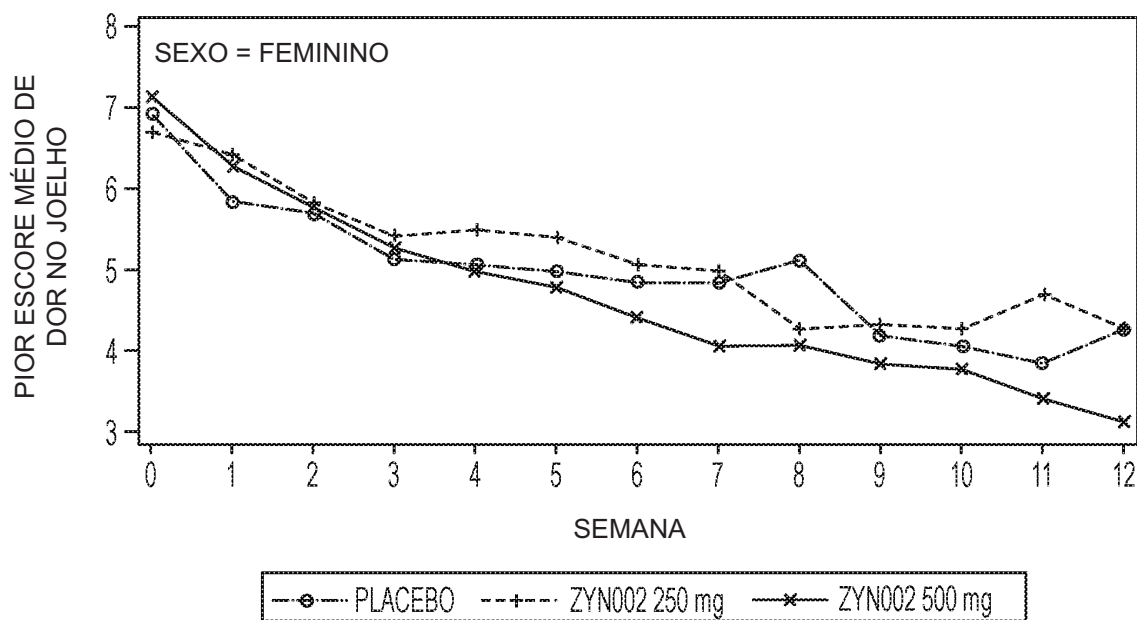


FIG. 7

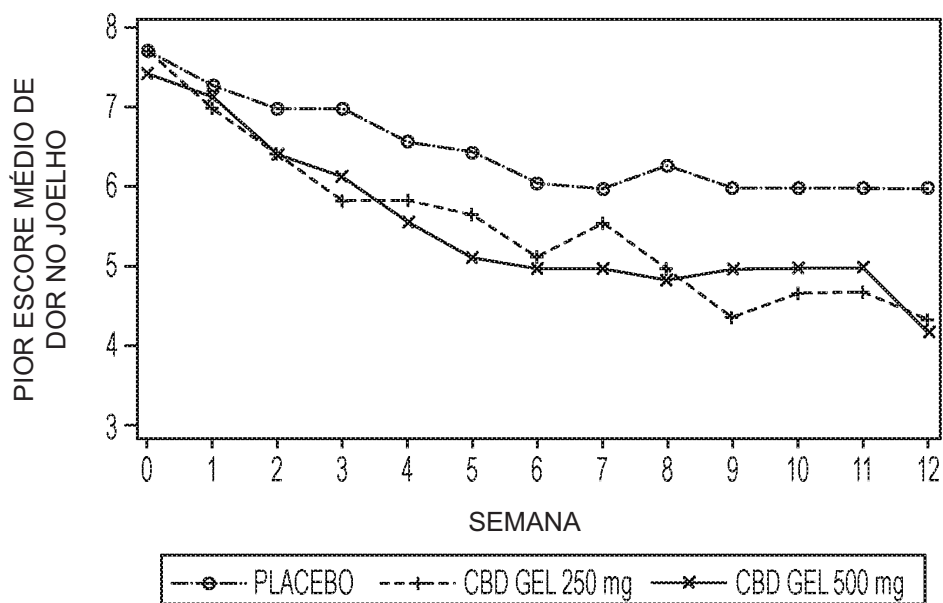


FIG. 8

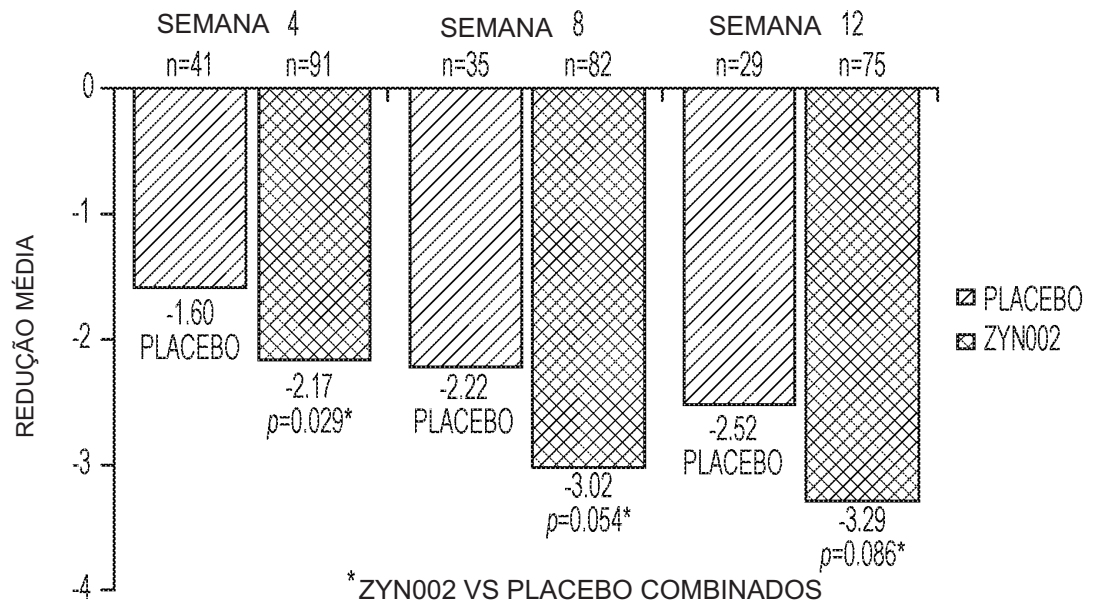


FIG. 9

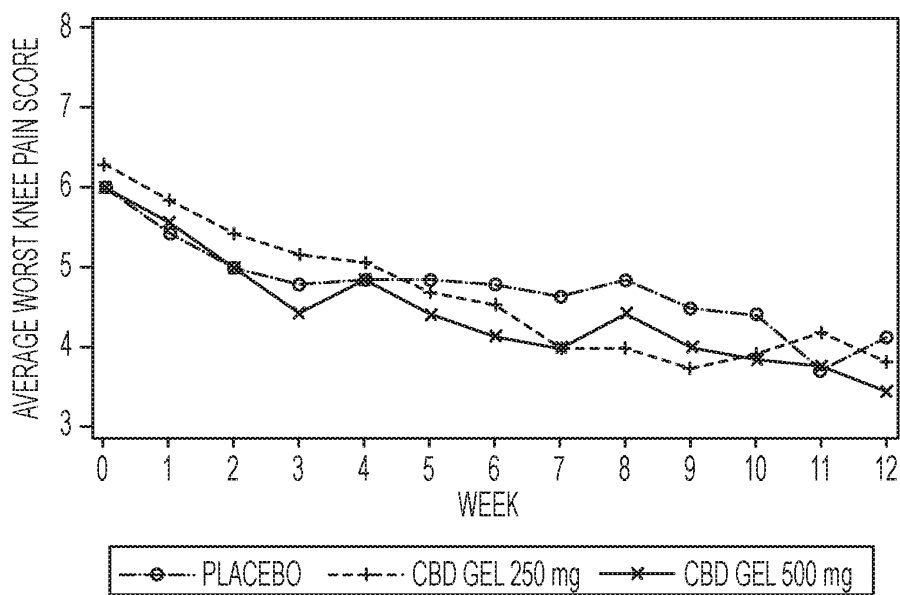


FIG. 10

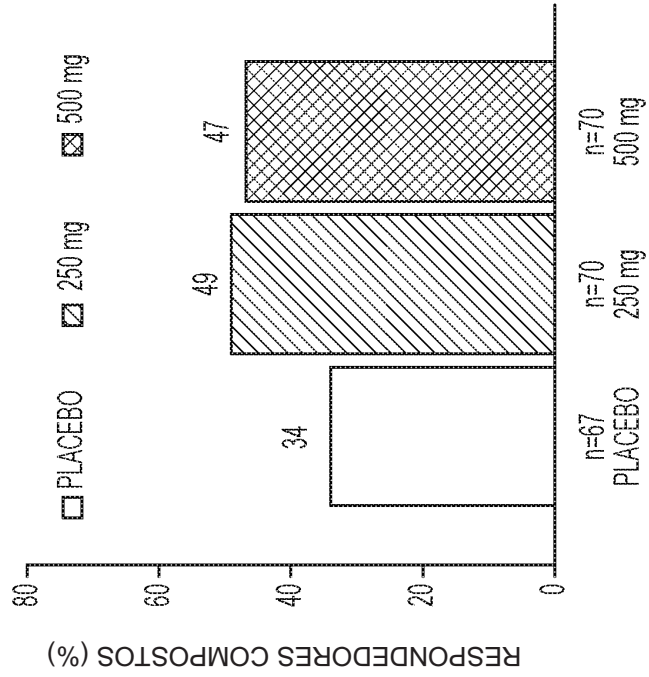


FIG. 11B

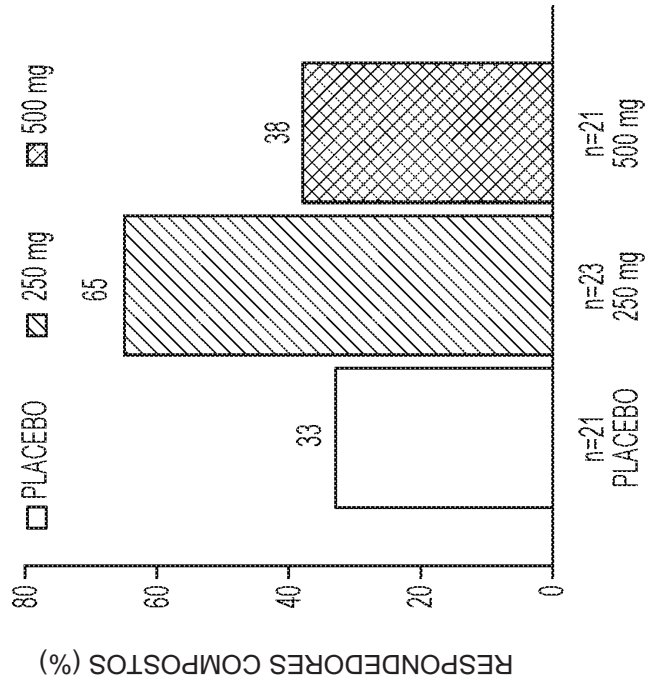


FIG. 11A

RESUMO

Patente de Invenção: **“MÉTODOS DE TRATAMENTO DE OSTEOARTRITE COM GEL TRANSDÉRMICO DE CANABIDIOL”**.

Uma composição farmacêutica e métodos para o uso de uma composição farmacêutica, para o tratamento de osteoartrite em um indivíduo em necessidade da mesma, a composição farmacêutica incluindo canabidiol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e especialmente em que a administração do canabidiol é por uma composição de gel farmacêutico transdérmico. É revelado um método para o tratamento de um ou mais sintomas de osteoartrite em um paciente. O método inclui a administração transdérmica de uma quantidade eficaz de canabidiol (CBD) ao paciente em que um ou mais sintomas de osteoartrite são tratados no paciente.