

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 851 678**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/352** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/05** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2015 PCT/US2015/041156**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2016 WO16014419**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2015 E 15824704 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2020 EP 3171872**

54 Título: **Método para el tratamiento de deterioro cognitivo o emocional asociado con la radioterapia y quimioterapia con cannabinoides**

30 Prioridad:

**21.07.2014 US 201462026887 P**

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

**08.09.2021**

73 Titular/es:

**GLIA LLC (100.0%)  
134 Saint Botolph Street  
Boston, Massachusetts 02115-4819, US**

72 Inventor/es:

**SAWYER, KENNETH I. y  
CHANG, WEI-WEI**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 851 678 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Método para el tratamiento de deterioro cognitivo o emocional asociado con la radioterapia y quimioterapia con cannabinoides

5

**Antecedentes****Campo de la invención**

10 Esta solicitud se refiere a mejorar el deterioro cognitivo o emocional inducido por la radioterapia y quimioterapia con cannabinoides.

**Información de los antecedentes**

15 El deterioro cognitivo o emocional asociado con la quimioterapia, comúnmente conocido como quimiocerebro y quimioniebla (quimiocerebro/niebla) se ha convertido en una consecuencia científicamente reconocida y establecida de la quimioterapia, particularmente durante el tratamiento del cáncer de cabeza, cuello y mama. Por ejemplo, los pacientes que se someten a tratamiento para el glioblastoma muestran a menudo síntomas de quimiocerebro/niebla después de la radioterapia y la quimioterapia.

20

Este deterioro cognitivo o emocional puede afectar negativamente la capacidad de memoria, realizar tareas y toma de decisiones. La quimiocerebro/niebla puede ser transitoria o de largo plazo, afectando a menudo a la calidad de vida del paciente durante años o décadas después de que se complete el tratamiento.

25 El desarrollo de quimiocerebro/niebla se ve influenciado por la intensidad y la gravedad del tratamiento de quimioterapia, el agente de quimioterapia específico, el tratamiento de radiación concurrente y el tipo y sitio del tumor. Los agentes de quimioterapia que incluyen taxanos, compuestos de platino, alcaloides de la vinca, talidomida, bortezomib, corticosteroides y bevacizumab han sido todos implicados como agentes causantes del quimiocerebro/niebla.

30

Existe evidencia de que la memoria de trabajo visoespacial, definida como la capacidad para retener y manipular información durante tareas breves, se ve alterada por la quimiocerebro/niebla. Se ha postulado que en el deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia, la activación de la corteza prefrontal dorsolateral está alterada. La corteza prefrontal dorsolateral controla el surco intraparietal ubicado dentro de la corteza parietal posterior, que es el principal sitio de almacenamiento de la memoria de trabajo visoespacial. Véase Raffa, J. Clin. Pharm. Ther. 2013, 38:265-268. Aunque se desconocen los mecanismos responsables de la quimiocerebro/niebla, se cree que la liberación excesiva de citocinas proinflamatorias, especialmente TNF- $\alpha$ , inducida por los agentes de quimioterapia, desempeña un papel importante en el deterioro neural.

35

40 El documento US2005/192341 se refiere a composiciones que comprenden cannabinoides no psicotrópicos para la prevención del deterioro cognitivo que puede producirse durante o después de la administración del medicamento. Los documentos US2010216734 y US2011/071157 dan a conocer agentes para tratar el empeoramiento cognitivo después de la quimioterapia. El documento WO2006/017982 también da a conocer métodos para mejorar el funcionamiento cognitivo que comprenden la administración de cannabis o al menos un receptor de cannabinoides.

45

El documento WO2014/018856 informa sobre composiciones para el tratamiento de enfermedades oculares y analiza la administración tópica. El documento US201/178114 da a conocer la terapia neuroafectiva regional tópica. Se ha demostrado que la terapia cognitivo-conductual es algo eficaz para tratar la quimiocerebro/niebla. Hasta la fecha, no se han aprobado fármacos para tratar este estado.

50 Existe la necesidad de desarrollar terapias eficaces para los cánceres resistentes al tratamiento tal como glioblastoma y para mejorar los efectos secundarios de la radioterapia y quimioterapia con respecto a la actividad encefálica.

**Sumario**

55

Para satisfacer esta necesidad, se proporciona una composición tópica de cannabinoides para su uso en el tratamiento de deterioro cognitivo o emocional asociado con la radioterapia o quimioterapia; en la que la composición se administra por vía tópica en un área de la cara del sujeto que no incluye la parte palpebral del ojo o en la nuca de sujeto.

60

Los detalles de una o más realizaciones se exponen en la descripción y los ejemplos a continuación. Otras características, objetos y ventajas resultarán evidentes a partir de la descripción detallada de varias realizaciones y también a partir de las reivindicaciones.

65

**Descripción detallada**

Tal como se mencionó anteriormente, se proporciona una composición tópica de cannabinoides para su uso en el tratamiento del deterioro cognitivo o emocional asociado con la radioterapia o quimioterapia que incluye una etapa de administrar por vía tópica una cantidad eficaz de una composición en un área de la cara del sujeto que no incluye la parte palpebral del ojo o en la nuca del sujeto.

5 El cannabinoide puede ser, pero no se limita a, dronabinol, cannabinoil, cannabidiol,  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol,  $\Delta^8$ -tetrahidrocannabinol, 11-hidroxi-tetrahidrocannabinol, 11-hidroxi- $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, levonantradol,  $\Delta^{11}$ -tetrahidrocannabinol, tetrahidrocannabivarina, anandamida, virodamina, éster de noladina, 2-araquidonoilglicerol y nabilona.

10 En una realización preferida, el cannabinoide es  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol. En una realización particularmente preferida, el cannabinoide es dronabinol.

15 Dronabinol, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un isómero puro de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, concretamente, (-)-trans- $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, también conocido como (6aR, 10aR)-6a,7,8,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]-piran-1-ol.

20 La composición para su uso tal como se describió anteriormente requiere la administración tópica de una composición que contiene cannabinoides. La administración tópica puede ser, por ejemplo, aplicar la composición a la piel o membranas mucosas. La composición que contiene cannabinoides se aplica por vía tópica en la cara en las regiones que están fuera de la parte palpebral del ojo, o la nuca.

25 La parte palpebral del ojo se refiere a la región de y alrededor del ojo asociada con el componente palpebral del grupo de músculos orbiculares de los párpados. El componente palpebral de los músculos se origina en el ligamento palpebral y transcurre por encima y por debajo del ojo hasta el ángulo lateral del ojo, formando círculos concéntricos alrededor del ojo. Por tanto, la parte palpebral del ojo se refiere a la superficie facial alrededor del ojo que corresponde a la ubicación del componente palpebral del músculo orbicular de los párpados que se encuentra debajo de la piel del rostro. Los ejemplos no limitativos de estas regiones incluyen la frente por encima de las cejas, el área de la sien entre el extremo de la ceja y la línea de nacimiento del cabello, incluyendo la región de la sien, la parte superior del pómulo, o las partes laterales o el puente de la nariz.

30 En una realización preferida, la composición que contiene cannabinoides se aplica en la frente. En aún otra realización, la composición se aplica a una o ambas regiones de la sien. En una realización adicional, la composición se aplica en la parte superior del pómulo. Además, la composición puede aplicarse a una o ambas partes laterales o al puente de la nariz. En una realización particular, la composición se aplica a dos o más regiones de la cara de manera simultánea o secuencial, y próximas o distantes en el tiempo. Por ejemplo, la composición puede aplicarse en la frente y, además, puede aplicarse en la región de la sien al mismo tiempo o en la siguiente hora prescrita, ya sea que dicha próxima hora prescrita sea el mismo día o un día diferente. En una realización, la composición se aplica a la misma región de la cara cada vez que se aplica. En otra realización, la composición se aplica a cualquier área del cráneo, excluyendo la parte palpebral del ojo. En una realización adicional, la composición puede aplicarse por vía intranasal a la membrana mucosa dentro de la nariz. En una realización particular, la composición se aplica en la nuca.

45 Tal como se mencionó anteriormente, la composición para su uso en el tratamiento de deterioro cognitivo o emocional asociado con la radioterapia o quimioterapia requiere administrar por vía tópica una cantidad eficaz de una composición que contiene un cannabinoide.

50 La cantidad eficaz de cannabinoide que se administra mediante este método puede oscilar entre 0,1 y 30 mg por día. Por ejemplo, la dosis de cannabinoide aplicada por vía tópica puede ser de 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg y 30 mg por día.

55 Las composiciones pueden contener el cannabinoide en concentraciones de desde aproximadamente el 0,01% en peso hasta aproximadamente el 80% en peso. Por ejemplo, la concentración de cannabinoide puede ser del 0,01%, el 0,05%, el 0,1%, el 0,25%, el 0,5%, el 1%, el 2,5%, el 5%, el 10%, el 20%, el 25%, el 50%, el 75% y el 80%.

60 Cualquiera de los cannabinoides descritos anteriormente puede formularse con excipientes apropiados conocidos en la técnica. La formulación puede ser, por ejemplo, un líquido o semisólido, una disolución, una suspensión, una emulsión, un gel, una crema, una loción, una pomada o un parche. La administración puede ser simple o asistida activamente por una corriente eléctrica u otro dispositivo electrofísico. Por ejemplo, la composición que contiene cannabinoides puede administrarse aplicándola en la frente. En una realización alternativa, la composición puede administrarse mediante iontoforesis o mediante inyección subcutánea o intradérmica en la frente.

65 El deterioro cognitivo o emocional que puede tratarse mediante el método descrito anteriormente es inducido por radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. En una realización, el deterioro cognitivo o emocional es inducido por un agente de quimioterapia, por ejemplo, un taxano, un compuesto de platino, un alcaloide de la vinca,

talidomida, bortezomib, bevacizumab, corticosteroides o combinaciones de los mismos.

La composición tópica contiene un cannabinoide seleccionado de dronabinol, cannabinoil, cannabidiol,  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol,  $\Delta$ 8-tetrahidrocannabinol, 11-hidroxi-tetrahidrocannabinol, 11-hidroxi- $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol, levonantradol,  $\Delta$ 11-tetrahidrocannabinol, tetrahidrocannabivarina, anandamida, virodamina, éster de noladina, 2-araquidonoilglicerol y nabilona.

En una realización preferida, la composición tópica para su uso en el tratamiento de deterioro cognitivo o emocional asociado con la radioterapia o quimioterapia contiene dronabinol o  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol. En una realización particular, la composición contiene dronabinol.

La composición tópica se usa para tratar el deterioro cognitivo o emocional asociado con la radioterapia o quimioterapia administrándola por vía tópica en un área de la cara del sujeto que no incluye la parte palpebral del ojo. El área de la cara del sujeto que no incluye la parte palpebral del ojo puede ser la frente por encima de las cejas, el área de la sien entre el extremo de la ceja y la línea de nacimiento del cabello incluyendo la región de la sien, la parte superior del pómulos, o las partes laterales o el puente de la nariz.

Alternativamente, la composición tópica puede usarse para tratar el deterioro cognitivo o emocional asociado con la radioterapia o quimioterapia administrándola por vía tópica en la nuca de un sujeto.

El sujeto puede padecer deterioro cognitivo o emocional inducido por un taxano, un compuesto de platino, un alcaloide de la vinca, talidomida, bortezomib, bevacizumab, corticosteroides o combinaciones de los mismos.

Las composiciones tópicas mencionadas para su uso en el tratamiento de deterioro cognitivo o emocional asociado con la radioterapia o quimioterapia pueden formularse de manera que pueda administrarse la dosificación de cannabinoide de 0,1 a 30 mg por día al sujeto por vía tópica.

Sin elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica puede, basándose en la divulgación en el presente documento, utilizar la presente divulgación en su máxima extensión. Por tanto, los siguientes ejemplos específicos deben interpretarse como meramente descriptivos y no limitativos del resto de la divulgación de ninguna manera.

### **Ejemplos**

**EJEMPLO 1:** mejora de quimocerebro y obnubilación inducidos por tratamiento de quimioterapia y radiación a largo plazo mediante administración tópica de dosis baja de dronabinol diaria

Se le diagnosticó a un hombre de 44 años con glioblastoma en febrero de 2010 y fue sometido a una cirugía inmediata para extirpar el tumor. A las 6 semanas de la cirugía, comenzó la radioterapia y la quimioterapia con una combinación de temozolamida, topotecán y bevacizumab. La quimioterapia continuó hasta diciembre de 2012, momento en el que se suspendió, ya que el paciente desarrolló hipertensión y proteinuria inducidas por los agentes de quimioterapia.

Durante el período de tratamiento de quimioterapia desde 2011 hasta finales de 2012, el paciente, un abogado en ejercicio, sufrió una regresión mental de tal manera que necesitó atención asistida a tiempo completo. Demostró retraimiento emocional y social, deterioro cognitivo, por ejemplo, sabía qué palabra quería usar pero no podía pronunciarla, una disminución en el reconocimiento y menos conexión entre el reconocimiento y la emoción. Estas deficiencias mentales no se produjeron repentinamente, ya que el paciente había regresado a su práctica legal después de la cirugía en 2010. El deterioro cognitivo no se debió a la recidiva del tumor, ya que no se observó una recidiva de este tipo durante este período de tiempo. Los médicos evaluadores concluyeron que había alcanzado una meseta en cuanto a su estado mental.

A partir de diciembre de 2012 y hasta marzo de 2014, el paciente, que no estaba recibiendo quimioterapia en ese momento, se trató diariamente con 2,5 mg de dronabinol aplicados en la frente. La evaluación diaria realizada por su cuidador y las evaluaciones trimestrales realizadas por un centro médico se documentaron durante este período de tratamiento. Es importante destacar que no se observaron efectos cognitivos alucinatorios o adversos durante el período de tratamiento con dronabinol.

Dentro de 1-2 días después del inicio del tratamiento con dronabinol, el paciente mostró signos de mejor reconocimiento, memoria e interacción social. Una amplia gama de funciones cognitivas, habilidades emocionales y habilidades de interacción social mostraron una mejora diaria y a largo plazo. Su recuerdo y memoria mejoraron, así como su vocabulario, capacidad de concentración, interactividad, motivación, sentido del humor y conexiones emocionales en general mostraron una mejora, incluyendo una reducción en la expresión de miedo y precaución, por ejemplo, miedo a caer.

En septiembre de 2013, sus médicos estaban sorprendidos por su mejoría y optimistas con respecto a su estado. Los médicos revirtieron su conclusión anterior de que su estado mental había alcanzado una meseta sugirieron

fisioterapia y terapia del habla.

Ejemplo 2: tratamiento de quimocerebro y obnubilación inducidos por quimioterapia a corto plazo con dronabinol tópico en dosis bajas

5 En marzo de 2014, el paciente descrito en el ejemplo 1 sufrió una recidiva del glioblastoma. Más específicamente, se observó una recidiva del tumor primario del tamaño de una pelota de golf que había sido extirpado en 2010. En el momento en que se detectó la recidiva del tumor, las capacidades cognitivas, sociales y emocionales del paciente se encontraban en un estado mejorado y altamente funcional en comparación con el anterior al tratamiento con dronabinol.

10 Se trató de nuevo al paciente con temozolamida y bevacizumab. Durante las dos primeras semanas de quimioterapia, sufrió una obnubilación bastante notable, pero en un patrón específico. Para ser más precisos, al despertar cada mañana, la función cognitiva y emocional del paciente habían retrocedido.

15 Cada mañana, se trató al paciente con dronabinol tal como se describió en el ejemplo 1 citado anteriormente. Dentro de los 45 minutos de cada dosis, se produjo una disminución significativa de la obnubilación, tal como lo demuestra el retorno de la función mental. Los efectos de la administración de dronabinol duraron hasta la mañana siguiente, observándose una mejora diaria durante un período de seis semanas.

20 De nuevo, tal como se mencionó anteriormente en el ejemplo 1, no se observaron efectos cognitivos alucinatorios o adversos como resultado de la administración de dronabinol.

#### **Otras realizaciones**

25 Todas las características dadas a conocer en esta memoria descriptiva pueden combinarse en cualquier combinación. Cada característica dada a conocer en esta memoria descriptiva puede reemplazarse por una característica alternativa que tenga un fin igual, equivalente o similar. Por tanto, a menos que se indique expresamente lo contrario, cada característica dada a conocer es sólo un ejemplo de una serie genérica de características equivalentes o similares.

30 A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de la presente divulgación, y sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones de la presente divulgación para adaptarla a diversos usos y condiciones. Por tanto, otras realizaciones también se encuentran dentro de las reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición tópica de cannabinoides para su uso en el tratamiento de deterioro cognitivo o emocional asociado con la radioterapia o quimioterapia en un sujeto que lo necesita; en la que la composición se administra por vía tópica en un área de la cara del sujeto que no incluye la parte palpebral del ojo o en la nuca del sujeto.  
5
2. Composición tópica de cannabinoides para su uso según la reivindicación 1, en la que el cannabinoide se selecciona del grupo que consiste en dronabinol, cannabinal, cannabidiol,  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol,  $\Delta$ 8-tetrahidrocannabinol, 11-hidroxi-tetrahidrocannabinol, 11-hidroxi- $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol, levonantradol,  $\Delta$ 11-tetrahidrocannabinol, tetrahidrocannabivarina, anandamida, virodamina, éster de noladina, 2-araquidonoilglicerol y nabilona.  
10
3. Composición tópica de cannabinoides para su uso según la reivindicación 2, en la que el cannabinoide es dronabinol o  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol.  
15
4. Composición tópica de cannabinoides para su uso según la reivindicación 3, en la que el cannabinoide es dronabinol.
- 20 5. Composición tópica de cannabinoides para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el área de la cara del sujeto que no incluye la parte palpebral del ojo es la frente por encima de las cejas, el área de la sien entre el extremo de la ceja y la línea de nacimiento del cabello incluyendo la región de la sien, la parte superior del pómulo, o las partes laterales o el puente de la nariz.
- 25 6. Composición tópica de cannabinoides para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el sujeto padece un deterioro cognitivo o emocional inducido por un taxano, un compuesto de platino, un alcaloide de la vinca, talidomida, bortezomib, bevacizumab, corticosteroides o combinaciones de los mismos.
- 30 7. Composición tópica de cannabinoides para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que se administra por vía tópica una dosificación de cannabinoide de 0,1 mg a 30 mg por día al sujeto.
8. Composición tópica de cannabinoides para su uso según la reivindicación 6, en la que se administra por vía tópica una dosificación de cannabinoide de 0,1 mg a 30 mg por día al sujeto.