

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 880 469**

51 Int. Cl.:

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2015** **PCT/GB2015/053030**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016** **WO16059405**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2015** **E 15784113 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.04.2021** **EP 3206680**

54 Título: **Uso de cannabidiol en el tratamiento del ronquido nocturno en el síndrome de Dooose**

30 Prioridad:

14.10.2014 GB 201418169

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

24.11.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GUY, GEOFFREY;
WRIGHT, STEPHEN;
MEAD, ALICE y
DEVINSKY, ORRIN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 880 469 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de cannabidiol en el tratamiento del ronquido nocturno en el síndrome de Doose

La presente invención se relaciona con el uso de cannabidiol (CBD) para el tratamiento del ronquido nocturno en sujetos diagnosticados con síndrome de Doose.

- 5 El CBD está presente en la forma de extracto de cannabis altamente purificado que comprende al menos un 98 % (p/p) de CBD. Alternativamente, el CBD puede ser un CBD producido sintéticamente.

Antecedentes a la invención

- 10 El ronquido nocturno es causado por la vibración del tejido blando de la cabeza y el cuello cuando una persona inhala. Puede afectar muchas áreas de la cabeza y el cuello, incluidas las fosas nasales; el paladar blando; la base de la lengua; las amígdalas y la úvula.

Cuando una persona está dormida, las vías respiratorias de la cabeza y cuello se relajan y se estrechan. El estrechamiento de las vías respiratorias aumenta la velocidad a la que una persona exhala, lo que provoca cambios en la presión del aire de las vías respiratorias. Esto, a su vez, hace que el tejido blando vibre al succionar los lados de las vías respiratorias.

- 15 La evidencia sugiere que los ronquidos empeoran con el tiempo si no se tratan. Las vibraciones que se producen durante los ronquidos parecen dañar los vasos sanguíneos que irrigan los músculos de la cabeza y el cuello, lo que hace que los músculos se debiliten.

La apnea obstructiva del sueño (OSA) es una afección en la que las paredes de la garganta se relajan y se estrechan tanto durante el sueño que se interrumpe la respiración normal.

- 20 Los signos de OSA en alguien que duerme pueden incluir: ronquidos fuertes; respiración ruidosa y dificultosa; y períodos cortos repetidos donde la respiración se interrumpe por jadeos o resoplidos.

Algunas personas con OSA también pueden experimentar sudores nocturnos y pueden despertarse con frecuencia durante la noche para orinar. Las personas que padecen OSA pueden sentirse muy somnolientas durante el día y experimentar problemas de memoria y concentración.

- 25 La apnea obstructiva del sueño puede ser más común en personas con epilepsia. Esto puede deberse al bajo tono muscular alrededor de las vías respiratorias causado por el aumento de peso asociado con los efectos secundarios de algunos AED. Además, algunos AED también tienen una acción sedante.

Además de interrumpir el sueño, la apnea obstructiva del sueño puede desencadenar convulsiones.

- 30 Por tanto, es importante abordar y tratar los ronquidos nocturnos en una población de difícil tratamiento como los pacientes con epilepsia.

Prasad et al. (2013) describe un pequeño ensayo que demostró que el dronabinol (THC) fue capaz de reducir el índice de apnea hipopnea a corto plazo.

- 35 El documento US 2004/127572 describe el uso de agentes cannabimiméticos en el tratamiento de trastornos relacionados con el sueño; el documento WO 2011/063164 describe una formulación de liberación lenta que puede ser útil en el tratamiento de una variedad de enfermedades y afecciones que incluyen apnea del sueño; y el documento WO 2012/068516 describe el uso de una pluralidad de administraciones de cannabinoides en dosis bajas para tratar la apnea del sueño.

- 40 Porter y Jacobson (2013) describen una encuesta a los padres sobre el uso de un extracto de una planta de cannabis enriquecido con cannabidiol en niños con epilepsias resistentes al tratamiento. Se recopilaron encuestas para 19 niños, cuatro de los cuales tenían síndrome de Doose. No hay ninguna sugerencia en el documento de que el tratamiento del tipo de síntoma seleccionado de ronquidos nocturnos sea efectivo con CBD sintético o altamente purificado.

Jacobson et al. (2013) es un resumen que describe la encuesta a los padres reportada en el artículo descrito anteriormente. Nuevamente, no hay ninguna sugerencia de que el tratamiento del tipo de síntoma seleccionado de ronquidos nocturnos sea efectivo con CBD sintético o altamente purificado.

- 45 El documento WO 2015/193668 describe el uso de CBD en el tratamiento de convulsiones ausentes en pacientes con epilepsias resistentes al tratamiento que pueden incluir el síndrome de Doose; sin embargo, no se sugiere que el uso de CBD sintético o altamente purificado sea eficaz en el tratamiento de ronquidos nocturnos en sujetos diagnosticados con síndrome de Doose.

- 50 La presente invención demuestra sorprendentemente la capacidad del CBD sintético o altamente purificado para eliminar por completo los ronquidos nocturnos en un niño con síndrome de Doose.

El síndrome de Dose también se llama epilepsia astática mioclónica. El resultado a largo plazo para los niños con síndrome de Dose es muy variable. Algunos niños obtienen una remisión completa y un desarrollo intelectual totalmente normal, mientras que otros pueden volverse resistentes o intratables a los AED y pueden experimentar un retraso en el desarrollo de leve a severo.

- 5 Los síndromes epilépticos como el síndrome de Dose a menudo se presentan con muchos tipos diferentes de convulsiones, incluidas convulsiones tónica-clónica; mioclónica; ausente; atónica; mioclónica-ausente y tónica. Además, los ronquidos nocturnos están asociados con la aparición de convulsiones.

Breve resumen de la divulgación

- 10 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona cannabidiol (CBD) para uso en el tratamiento del ronquido nocturno en sujetos diagnosticados con síndrome de Dose en donde el CBD está presente como un compuesto sintético o en forma de un extracto de cannabis altamente purificado que comprende al menos un 98 % (p/p) de CBD.

Preferiblemente, el extracto de cannabis altamente purificado comprende menos del 0.15 % de THC. Más preferiblemente, el extracto de cannabis altamente purificado comprende además hasta un 1 % de CBDV.

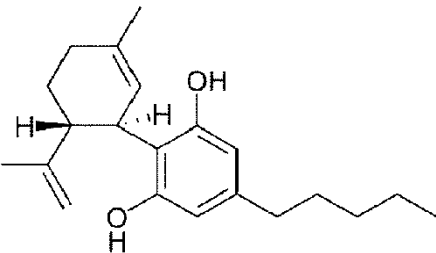
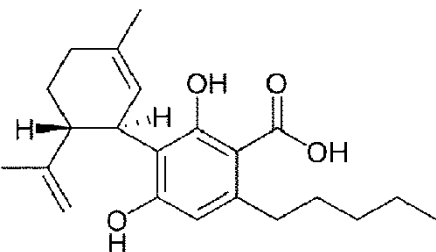
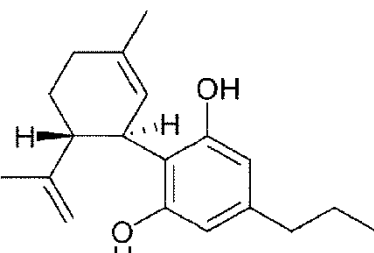
- 15 Preferiblemente, la dosis de CBD es de 5 a 25 mg/kg/día.

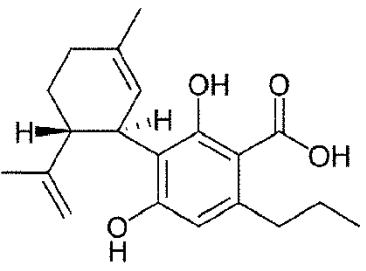
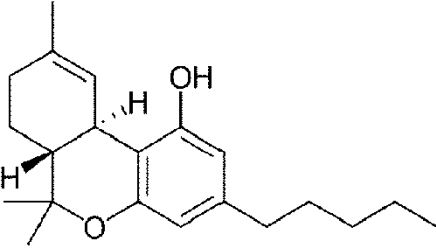
Definiciones

A continuación, se detallan las definiciones de algunos de los términos utilizados para describir la invención:

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

Tabla 1: Cannabinoides y sus abreviaturas

CBD	Cannabidiol	
CBDA	Ácido cannabidiólico	
CBDV	Cannabidivarin	

CBDVA	Ácido cannabidivarínico	
THC	Tetrahidrocannabinol	

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

Los "fitocannabinoides" son cannabinoides que se originan en la naturaleza y se pueden encontrar en la planta de cannabis. Los fitocannabinoides se pueden aislar de plantas para producir un extracto altamente purificado o se pueden reproducir sintéticamente.

Los "cannabinoides altamente purificados" se definen como cannabinoides que se han extraído de la planta de cannabis y se han purificado en la medida en que se han eliminado otros cannabinoides y componentes no cannabinoides que se coextraen con los cannabinoides, de modo que el cannabinoide altamente purificado es mayor o igual al 95 % (p/p) de pureza.

Los "cannabinoides sintéticos" son compuestos que tienen una estructura cannabinoide o tipo cannabinoide y se fabrican utilizando medios químicos en lugar de la planta.

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

Descripción detallada

Preparación de extracto de CBD altamente purificado

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

En resumen, la sustancia farmacológica utilizada en los ensayos es un extracto líquido de dióxido de carbono de quimiotipos de Cannabis sativa L. con alto contenido de CBD, que se había purificado aún más mediante un método de cristalización con disolvente para producir CBD. El proceso de cristalización elimina específicamente otros cannabinoides y componentes de la planta para producir más del 95 % de CBD p/p, normalmente más del 98 % p/p.

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

El material de partida de la planta se denomina Materia Prima Botánica (BRM); el extracto botánico es el intermedio; y el ingrediente farmacéutico activo (API) es CBD, la sustancia farmacéutica.

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

Tabla 2. Especificación de CBD

Prueba	Método de prueba	Limites
Apariencia	Visual	Cristales de color blanquecino/amarillo pálido
Identificación A	HPLC-UV	El tiempo de retención del pico principal corresponde al estándar de referencia de CBD certificado
Identificación B	GC-FID/MS	El tiempo de retención y el espectro de masas del pico principal corresponde al estándar de referencia de CBD certificado
Identificación C	FT-IR	Cumple con el espectro de referencia para el estándar de referencia de CBD certificado
Identificación D	Punto de fusión	65-67 ° C
Identificación E	Rotación óptica específica	Cumple con el estándar de referencia de CBD certificado; -110 ° a -140 ° (en etanol al 95 %)
Pureza total	Cálculos	≥ 98.0 %
Pureza cromatográfica 1	HPLC-UV	≥ 98.0 %
Pureza cromatográfica 2	GC-FID/MS	≥ 98.0 %
Otros Cannabinoides: - CBDA - CBDV - Δ ⁹ THC - CBD-C4	HPLC-UV	NMT 0.15 % p/p NMT 1.0 % p/p NMT 0.15 % p/p NMT 0.5 % p/p
Disolventes residuales: - Alcano - Etanol	GC	NMT 0.5 % p/p NMT 0.5 % p/p
Agua Residual	Karl Fischer	NMT 1.0 % p/p
NMT- No más que		

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

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

Producción del intermedio

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

1. Crecimiento
2. Descarboxilación
3. Extracción No.1: utilizando CO₂ líquido
4. Extracción No.2: "acondicionamiento para el frío" con etanol
5. Filtración
6. Evaporación

Los quimiovars con alto contenido de CBD se cultivaron, cosecharon y secaron y almacenaron en una habitación seca hasta que se necesitaron. La materia prima botánica (BRM) se cortó finamente utilizando un molino Apex

equipado con una pantalla de 1 mm. El BRM molido se almacenó en un congelador hasta por 3 meses antes de la extracción.

5 La descarboxilación de CBDA a CBD se llevó a cabo usando un gran horno de bandejas Heraeus. El tamaño del lote de descarboxilación en el Heraeus es de aproximadamente 15 kg. Las bandejas se colocaron en el horno y se calentaron a 105 ° C; el BRM tardó 96.25 minutos en alcanzar los 105 ° C. Se mantiene a 105 ° C durante 15 minutos. A continuación, se ajusta el horno a 150 ° C; el BRM tardó 75.7 minutos en alcanzar los 150 ° C; BRM se mantuvo a 150 ° C durante 130 minutos. El tiempo total en el horno fue de 380 minutos, incluidos 45 minutos de enfriamiento y 15 minutos de ventilación.

10 La extracción No. 1 se realizó usando CO₂ líquido a 60 bar/10 ° C para producir una sustancia farmacéutica botánica (BDS) que se usó para la cristalización para producir el material de prueba.

El CBD BDS crudo se acondicionó para el frío en la extracción No. 2 bajo condiciones estándar (2 volúmenes de etanol a menos 20 ° C durante aproximadamente 50 horas). Las ceras precipitadas se eliminaron por filtración y el disolvente se evaporó usando el evaporador rotatorio (baño de agua hasta 60 ° C) para producir el BDS.

Producción de la sustancia farmacológica

15 Las etapas de fabricación para producir el fármaco a partir del extracto botánico intermedio son los siguientes:

1. Cristalización con alcano C5-C12 de cadena lineal o ramificada
2. Filtración
3. Recristalización opcional en alcano C5-C12 de cadena lineal o ramificada
- 20 4. Secado al vacío

El extracto botánico intermedio (12 kg) producido usando la metodología anterior se dispersó en alcano C5-C12 de cadena lineal o ramificada (9000 ml, 0.75 vols) en un recipiente de acero inoxidable de 30 litros.

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

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

El producto seco se almacenó en un congelador a menos 20 ° C en un recipiente de acero inoxidable de calidad farmacéutica, con cierre y abrazaderas de silicona de calidad alimentaria aprobados por la FDA.

30 Producción del producto farmacológico

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

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

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

Tabla 3: Especificación del producto farmacológico

Componente	Composición Cualitativa	Función	Referencia al estándar de calidad
Cannabidiol (CBD)	25 mg/ml o 100 mg/ml	Activo	Interno
Etanol anhidro	79.0 mg/ml*	Excipiente	Ph.Eur.
Sucralosa	0.5 mg/ml	Edulcorante	Interno
Saborizante de fresa	0.2 mg/ml	Saborizante	Interno
Aceite de sésamo	q.s a 1.0 ml	Excipiente	Ph.Eur.

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

Se requieren un edulcorante y un saborizante de frutas para mejorar la palatabilidad de la solución de aceite de sésamo.

5 Se requirió etanol para solubilizar el edulcorante y el saborizante.

La composición puede ser sustancialmente equivalente, lo que significa que los ingredientes funcionales pueden variar de la composición cualitativa especificada en la Tabla 6 en una cantidad de hasta el 10 %.

El ejemplo 1 a continuación describe el uso de un extracto de cannabis altamente purificado que comprende cannabidiol (CBD) en un programa de tratamiento de acceso ampliado en niños con TRE.

10 Ejemplo 1: eficacia del cannabidiol reduciendo la frecuencia de las convulsiones en niños y adultos jóvenes con síndrome de Doose

Materiales y métodos

15 De 137 niños y adultos jóvenes con epilepsia severa resistente al tratamiento (TRE) de inicio en la niñez, seis padecían el síndrome de Doose. Estos sujetos se sometieron a pruebas con un extracto de cannabidiol (CBD) altamente purificado obtenido de una planta de cannabis. Los participantes en el estudio formaron parte de un programa de uso compasivo de acceso ampliado para el CBD.

20 Todos estos pacientes con un diagnóstico de síndrome de Doose presentaban múltiples tipos de convulsiones que incluían convulsiones tónico-clónicas; convulsiones mioclónicas; convulsiones atónicas; convulsiones ausentes; convulsiones mioclónicas ausentes; y convulsiones tónicas. Además, en uno de los pacientes del estudio se encontró ronquidos nocturnos.

Ambos pacientes entraron en un período de línea base de 4 semanas cuando los padres/cuidadores mantuvieron diarios de convulsiones prospectivas, tomando nota de todos los tipos de convulsiones motoras contables.

25 A continuación, los pacientes recibieron un extracto de CBD altamente purificado (más del 98 % de CBD p/p) en aceite de sésamo, de composición conocida y constante, a una dosis de 5 mg/kg/día además de su régimen de fármaco antiepiléptico de línea base (AED).

La dosis diaria se incrementó gradualmente en incrementos de 2 a 5 mg/kg hasta que se produjo intolerancia o se alcanzó una dosis máxima de 25 mg/kg/día.

30 Los pacientes fueron atendidos a intervalos regulares de 2-4 semanas. Las pruebas de laboratorio para la función hematológica, hepática, renal y los niveles de AED concomitantes se realizaron en la línea base y después de la terapia con CBD.

Todos los pacientes estaban tomando al menos dos fármacos antiepilépticos concomitantes. Estos incluyeron clobazam; diazepam; lacosamida; lamotrigina; levetiracetam; lorazepam; nordiazepam; n-desmetilclobazam; fenitoína; ácido valproico; zonisamida. El número promedio de fármacos antiepilépticos concomitantes que se tomaron fue de 2.7. La mayoría tomó clobazam y/o ácido valproico.

35 Resultados

Hubo 6 niños y pacientes adultos jóvenes que recibieron al menos 3 meses de tratamiento y todos padecían de epilepsia resistente al tratamiento que se caracteriza por el síndrome de Doose.

El cambio con respecto a la línea base en el número de convulsiones diferentes y el número total de convulsiones después de 16 semanas de tratamiento se resumen en la Tabla 4 a continuación.

40 Tabla 4. Cambios en la frecuencia total de convulsiones con terapia con CBD

Número del sujeto	Cambio en la línea base (%)	> 50 % reducción en convulsiones
1	- 67.4	Si
2	- 100.0	Si
3	- 68.7	Si
4	- 92.0	Si
5	- 100.0	Si

Número del sujeto	Cambio en la línea base (%)	> 50 % reducción en convulsiones
6	65.8	No

La Tabla 4 muestra que después de 3 meses de terapia, hubo una disminución en la frecuencia total de convulsiones en cinco de los pacientes con síndrome de Doose.

5 La Tabla 5 a continuación describe los datos recopilados para los otros tipos de convulsiones, incluidos los ronquidos nocturnos.

Tabla 5. Cambios en la frecuencia total de convulsiones con terapia con CBD

	Convulsiones atónicas (n=2)	Convulsiones tónico-clónicas (n=5)	Convulsiones ausentes (n=3)	Ronquidos nocturnos (n=1)
> 50 % reducción en convulsiones	50 %	80 %	100 %	100 %
< 50 % reducción en convulsiones	50 %	20 %	0 %	0 %

10 Como puede verse, el CBD es un tratamiento muy eficaz para todos los subtipos de convulsiones asociados con el síndrome de Doose. Además, el hecho de que fue capaz de eliminar por completo la aparición de ronquidos nocturnos es notable.

Conclusiones

Estos datos indican que el CBD reduce significativamente el número de convulsiones en una alta proporción de pacientes que no responden bien a los AED existentes, como los que padecen el síndrome de Doose.

15 Fue sorprendente que en este grupo de pacientes resistentes al tratamiento el CBD fuera tan eficaz, en particular, contra convulsiones tónico-clónicas, convulsiones ausentes y ronquidos nocturnos.

Referencias:

Prasad et al. (2013) "Proof of concept trial of dronabinol in obstructive sleep apnea" Front Psychiatry, vol 4, page 1

REIVINDICACIONES

1. Cannabidiol (CBD) para uso en el tratamiento del ronquido nocturno en sujetos diagnosticados con síndrome de Doose en donde el CBD está presente como un compuesto sintético o está en la forma de un extracto de cannabis altamente purificado que comprende al menos 98 % (p/p) de CBD.
- 5 2. CBD para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el extracto comprende menos que 0.15 % de THC.
3. CBD para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el extracto comprende además hasta 1 % de CBDV.
- 10 4. CBD para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dosis de CBD es de 5 a 25 mg/kg/día.

Figura 1. Propuesta de ILAE para terminología actualizada para la Organización de convulsiones y epilepsias 2010

