

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property

Organization

International Bureau

(43) International Publication Date

08 February 2018 (08.02.2018)



(10) International Publication Number

WO 2018/023163 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/352 (2006.01) A61K 36/00 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(21) International Application Number:

PCT/AU2017/050814

(22) International Filing Date:

03 August 2017 (03.08.2017)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

62/370,304 03 August 2016 (03.08.2016) US

(71) Applicant: ZELDA THERAPEUTICS OPERATIONS PTY LTD [AU/AU]; Level 6, 105 St Georges Terrace, Perth, Western Australia 6000 (AU).

(72) Inventors: KARELIS, Harry; Level 6, 105 St Georges Terrace, Perth, Western Australia 6000 (AU). GORDON, Mara; 3901 Bay Hill Rd, Bodega Bay, California 94923 (US). SMITH, Stewart; 3901 Bay Hill Rd, Bodega Bay, California 94923 (US). WASHER, Stewart; 6 Pemberton Close, Stirling, Western Australia 6021 (AU).

(74) Agent: GRIFFITH HACK; Level 22, Allendale Square, 77 St Georges Terrace, Perth, Western Australia 6000 (AU).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: CANNABIS COMPOSITION

(57) Abstract: The present invention relates to a method for treating a sleep disorder. Preferably, the invention relates to a method for treating a sleep disorder comprising the step of administering a pharmaceutical composition comprising a Cannabis extract and optionally one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, adjuvants, excipients or any combination thereof, the Cannabis extract comprising a terpene fraction comprising limonene in an amount of at least about 5.4% by weight of the terpene fraction.



WO 2018/023163 A1

PATENT COOPERATION TREATY

From the:
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

GRIFFITH HACK
Level 19,
109 St Georges Terrace
Perth, Western Australia 6000
Australia

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing (*day/month/year*)
07 November 2017

Applicant's or agent's file reference
P103466-PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.
PCT/AU2017/050814

International filing date (*day/month/year*)
03 August 2017

Priority date (*day/month/year*)
03 August 2016

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

A61K 31/352 (2006.01) A61K 31/05 (2006.01) A61K 36/00 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)

Applicant

ZELDA THERAPEUTICS OPERATIONS PTY LTD

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|--|
| ☒ | Box No. I | Basis of the opinion |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☐ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Rule 43 <i>bis</i> .1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☒ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA

AUSTRALIAN PATENT OFFICE
PO BOX 200, WODEN ACT 2606,
AUSTRALIA
Email address: pct@ipaustalia.gov.au

Date of completion of this opinion

7 November 2017

Authorised Officer

Geoffrey Peters
AUSTRALIAN PATENT OFFICE
(ISO 9001 Quality Certified Service)
Telephone No. +61262832184

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/AU2017/050814

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ The international application in the language in which it was filed
 - ☐ A translation of the international application into, , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account **the rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY		International Application No. PCT/AU2017/050814									
Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement										
1. Statement <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; vertical-align: top;"> Novelty (N) </td> <td style="width: 40%; vertical-align: top;"> Claims 1-13 Claims NONE </td> <td style="width: 30%; vertical-align: top; text-align: center;"> YES NO </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> Inventive step (IS) </td> <td style="vertical-align: top;"> Claims 1-13 Claims NONE </td> <td style="vertical-align: top; text-align: center;"> YES NO </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> Industrial applicability (IA) </td> <td style="vertical-align: top;"> Claims 1-13 Claims NONE </td> <td style="vertical-align: top; text-align: center;"> YES NO </td> </tr> </table>			Novelty (N)	Claims 1-13 Claims NONE	YES NO	Inventive step (IS)	Claims 1-13 Claims NONE	YES NO	Industrial applicability (IA)	Claims 1-13 Claims NONE	YES NO
Novelty (N)	Claims 1-13 Claims NONE	YES NO									
Inventive step (IS)	Claims 1-13 Claims NONE	YES NO									
Industrial applicability (IA)	Claims 1-13 Claims NONE	YES NO									
The international application is directed to a pharmaceutical composition comprising a cannabis extract, the extract comprising at least about 5.4% limonene. The application is further directed to a method for treating a sleep disorder by administration of the composition. 2. CITATIONS AND EXPLANATIONS: <u>CITATIONS</u> D1: WO 2016/030369 A1 (JANING HOLDING APS et al) 03 March 2016 D2: WO 2015/065544 A1 (BIOTECH INSTITUTE, LLC) 07 May 2015 D3: WO 2015/200049 A1 (ISLAND BREEZE SYSTEMS CA, LLC) 30 December 2015 D4: WO 2014/145490 A2 (BIOTECH INSTITUTE, LLC) 18 September 2014 <u>NOVELTY (N)</u> Each of the prior art documents disclose a composition comprising a cannabis fraction that also has a terpene component. For example D1 claim 4 lists a large number of possible terpenes as does D2 claim 8. None of the citations however disclose a pharmaceutical composition according to present claim 1 with limonene as the specific terpene at at least 5.4% by weight. None of the documents so much as hint at using the compositions to treat sleep disorders thus the present claims are new. Consequently claims 1-13 are novel and comply with PCT Article 33(2) <u>INVENTIVE STEP (IS)</u> As described earlier there is no disclosure in the prior art of compositions as presently claimed or methods of treatment of sleep disorders using the composition. There is also no suggestion of such in the prior art. Further there would also be no motivation for the skilled person to formulate the compositions and certainly none to treat sleep disorders. Consequently claims 1-13 involve an inventive step and comply with PCT Article 33(3) <u>INDUSTRIAL APPLICABILITY (IA)</u> The invention defined in the claims is considered to meet the requirements of Industrial Applicability under Article 33(4) of the PCT because it can be made by, or used in, industry.											

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International Application No.

Box No. VIII Certain observations on the international application

PCT/AU2017/050814

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claim 2 is unclear in that Cannabidiol is abbreviated as CDB, whereas it is usually abbreviated as CBD as in claim 4.

This is also true for the corresponding text in the description at page 1 [006].

COMPOSICIÓN DE *CANNABIS*

CAMPO

La invención se refiere a un método para tratar un trastorno del sueño. La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un extracto de una planta de Cannabis, y su uso en el tratamiento del trastorno del sueño.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La actividad biológica del *Cannabis* es bien conocida y lo ha convertido en un fármaco “recreativo”. Sin embargo, con el descubrimiento de una clase de receptores cannabinoides (CB) y el relajamiento de las leyes que regulan el uso de *Cannabis* - en algunas jurisdicciones la despenalización - ahora existe la oportunidad de explorar el potencial del Cannabis como fuente de nuevas terapias.

Existe además un movimiento creciente de pacientes que padecen de enfermedades crónicas, como los trastornos del sueño, para buscar remedios naturales como terapia alternativa o complementaria.

En consecuencia, existe una necesidad continua de desarrollar nuevos tratamientos para los trastornos del sueño que se deriven, al menos en parte, de una fuente natural.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención proporciona un método para tratar un trastorno del sueño que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un extracto de Cannabis. En consecuencia, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende el extracto de Cannabis y opcionalmente uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de estos.

El extracto de *Cannabis* comprende una fracción de cannabinoides y una fracción de terpeno. La fracción de cannabinoides típicamente comprende el Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC) o Cannabidiol (CDB) como el cannabinoide primario. La fracción de cannabinoides puede comprender además uno o más cannabinoides adicionales seleccionados de Cannabinodiol (CBN) y Δ^9 -Tetrahidrocannabivarina (THCV). La fracción de terpeno comprende típicamente beta-mirceno. La fracción de terpeno puede comprender además uno o más de linalool, nerolidol y limoneno. Cuando está presente, el limoneno puede estar presente en una cantidad de al menos aproximadamente 5.4 % en peso de la fracción de terpeno.

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un extracto de Cannabis y opcionalmente uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de estos, el extracto de Cannabis que comprende una fracción de terpeno que comprende limoneno en una cantidad de al menos aproximadamente 5.4 % en peso de la fracción de terpeno.

Preferentemente, el extracto de *Cannabis* comprende Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC), Cannabidiol (CDB), Cannabinodiol (CBN) y beta-mirceno.

En una modalidad de la presente invención el THC en la composición farmacéutica está en una cantidad de 0 % a 90 % en peso del extracto.

- 5 En algunas modalidades de la presente invención la composición farmacéutica comprende además uno o más de beta-cariofileno, linalool, nerolidol 1, ocimeno, alfa-pineno y beta-pineno.

En una modalidad de la presente invención el THC en la composición farmacéutica está en una cantidad de 0 % a 90 % en peso del extracto.

- 10 En algunas modalidades de la presente invención la composición farmacéutica comprende además uno o más de beta-cariofileno, linalool, nerolidol 1, ocimeno, alfa-pineno y beta-pineno.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso del extracto de *Cannabis* en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno del sueño.

- 15 Aún en otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica para tratar un trastorno del sueño, en donde la composición farmacéutica comprende un extracto de *Cannabis* y opcionalmente uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de estos.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un extracto de *Cannabis* que comprende una fracción de terpeno, en donde dicha composición comprende:

- 20 (i) Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC) en una cantidad de 0 % a 90 % en peso del extracto de *Cannabis*;
(ii) Cannabidiol (CBD) en una cantidad de 0 % a 20 % en peso del extracto de *Cannabis*;
(iii) Cannabinodiol (CBN) en una cantidad de 0 % a 20 % en peso del extracto de *Cannabis*;
(iv) beta-mirceno en una cantidad de 0 % a 20 % en peso del extracto de *Cannabis*;

y

- 25 (v) limoneno en una cantidad de al menos aproximadamente 5.4 % en peso de la fracción de terpeno; en donde la composición farmacéutica comprende opcionalmente uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de estos.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno del sueño que comprende un extracto de *Cannabis* que comprende una fracción de terpeno, en donde dicha composición comprende:

- 30 (i) Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC) en una cantidad de 0 % a 90 % en peso del extracto de *Cannabis*;
(ii) Cannabidiol (CBD) en una cantidad de 0 % a 20 % en peso del extracto de *Cannabis*;
(iii) Cannabinodiol (CBN) en una cantidad de 0 % a 20 % en peso del extracto de *Cannabis*; y
(iv) beta-mirceno en una cantidad de 0 % a 20 % en peso del extracto de *Cannabis*;

y

- 35 (v) limoneno en una cantidad de al menos aproximadamente 5.4 % en peso de la fracción de terpeno; en

donde la composición farmacéutica comprende opcionalmente uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de estos.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso del extracto de *Cannabis* en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno del sueño.

- 5 Aún en otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica para tratar un trastorno del sueño, en donde la composición farmacéutica comprende un extracto de *Cannabis* y opcionalmente uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de estos.

10 En un aspecto adicional la presente invención proporciona una solución farmacéutica oral que comprende un extracto de Cannabis que comprende una fracción de terpeno, en donde dicha composición comprende:

- (i) Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC) en una cantidad de 0 % a 90 % en peso del extracto de Cannabis;
- (ii) Cannabidiol (CBD) en una cantidad de 0 % a 20 % en peso del extracto de *Cannabis*;
- (iii) Cannabinodiol (CBN) en una cantidad de 0 % a 20 % en peso del extracto de *Cannabis*;
- (iv) beta-mirceno en una cantidad de 0 % a 20 % en peso del extracto de *Cannabis*;

15 y

- (v) limoneno en una cantidad de al menos aproximadamente 5.4 % en peso de la fracción de terpeno; en donde la composición farmacéutica comprende opcionalmente uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de estos.

Preferentemente, la solución farmacéutica oral está en forma de aerosol sublingual.

20

DESCRIPCIÓN DE LA(S) MODALIDAD(ES)

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un extracto de Cannabis y opcionalmente uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de estos.

- 25 Las plantas de *Cannabis* producen una amplia gama de metabolitos secundarios, incluidos cannabinoides, terpenos y terpenoides, esteroides, triglicéridos, alcanos, escualenos, tocoferoles, carotenoides y alcaloides. La mezcla de estos metabolitos secundarios varía en dependencia de varios factores, incluidos la variedad de Cannabis, la parte de la planta de Cannabis extraída, el método de extracción, el procesamiento del extracto y la estación.

- 30 Existen varias variedades de planta de *Cannabis*, que se han descrito en dos convenciones de denominación diferentes. Una de estas convenciones identifica tres especies diferentes de planta de Cannabis, a saber, *Cannabis sativa* Linnaeus, *Cannabis indica* LAM. y *Cannabis ruderalis*. Otra convención identifica todas las plantas de Cannabis como pertenecientes a la especie *Cannabis sativa* L., con las diversas variedades divididas entre varias subespecies, incluidas: *Cannabis sativa* ssp. *sativa* y ssp. *indica*. Como se usa en la
- 35 presente descripción, el término “Cannabis” se refiere a todas y cada una de estas variedades de plantas.

Los extractos de *Cannabis* pueden prepararse mediante cualquier medio conocido en la técnica. Los extractos pueden formarse a partir de cualquier parte de la planta de *Cannabis* que contenga compuestos cannabinoides, terpénicos y terpenoides. Los extractos pueden formarse mediante el contacto de un solvente extractor con una hoja, semilla, tricoma, flor, kif, migajas, brote, tallo o una combinación de estos. En algunas modalidades, el extracto se forma a partir de las flores y de las migajas de una planta de *Cannabis*. Puede usarse cualquier solvente extractor adecuado conocido en la técnica, que incluye, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol, propilenglicol, etc.), agua, hidrocarburos (por ejemplo, butano, hexano, etc.), aceites (por ejemplo, aceite de oliva, aceite vegetal, aceite esencial, etc.), un solvente (por ejemplo, acetato de etilo, polietilenglicol, etc.) o un fluido supercrítico (por ejemplo, CO₂ líquido). El solvente extractor puede eliminarse completamente o parcialmente antes de la incorporación del extracto de *Cannabis* en la composición farmacéutica, o puede incluirse en la composición farmacéutica como un portador. El solvente extractor puede eliminarse calentando el extracto opcionalmente a presión reducida. Se apreciará que algunos de los metabolitos vegetales más volátiles (como los terpenos) también pueden eliminarse con el solvente extractor. En consecuencia, en algunas modalidades, eliminar el solvente extractor puede enriquecer la fracción de cannabinoides del extracto. En algunas modalidades, el extracto se filtra para eliminar el material particulado, por ejemplo, pasando el extracto a través de papel de filtro o un tamiz fino (por ejemplo, un tamiz con tamaños de poros de 5 µm).

En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* se forma mediante la aplicación de calor y presión al material vegetal. Típicamente, en estas modalidades, no se requiere un solvente extractor.

En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* es un aceite de *Cannabis*. Como se usa en la presente descripción, un “aceite de *Cannabis*” es un extracto formado mediante el contacto de al menos una parte de una planta de *Cannabis* con un aceite. El aceite de extracción puede eliminarse opcionalmente. Los aceites de extracción pueden seleccionarse de aceite de oliva, aceite de cáñamo, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite vegetal, aceite de canola, aceite de semilla de uva, aceite de almendra, aceite de triglicéridos de cadena media (MCT) y cualquier otro aceite comestible, o una combinación de estos.

El término “cannabinoides” como se usa en la presente descripción se refiere a cualquier cannabinoide que se ha aislado de una planta de *Cannabis* o se ha producido sintéticamente para tener actividad que implique el sistema endocannabinoides.

El término “fracción de cannabinoides” se usa para describir la combinación de compuestos cannabinoides presentes en el extracto de *Cannabis*.

El término “terpenos” o “terpenoides” como se usa en la presente descripción se refiere a una clase de moléculas de hidrocarburo, que frecuentemente proporcionan un olor único. Los terpenos se derivan de unidades de isopreno, que tiene la fórmula molecular C₅H₈. La fórmula molecular básica de los terpenos son múltiplos de la unidad de isopreno, es decir, (C₅H₈)_n, donde n es el número de unidades de isopreno enlazadas. Los terpenoides son compuestos terpénicos que se han metabolizado aún más en la planta,

típicamente a través de un proceso oxidativo y por lo tanto contienen generalmente al menos un átomo de oxígeno.

El término “fracción de terpeno” se usa para describir la combinación de compuestos terpénicos y terpenoides presentes en el extracto de *Cannabis*.

- 5 Los inventores han observado que la eficacia de una composición farmacéutica se mejora cuando la fracción de terpeno tiene un cierto perfil, es decir, una cierta proporción de terpenos/terpenoides particular está presente en el extracto. Se considera que el aumento de la eficacia puede ser sinérgico (es decir, no aditivo). También se considera que la presencia de componentes específicos en la fracción de terpeno puede mejorar la tolerancia del paciente a la terapia con cannabinoides.
- 10 En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* contiene altas cantidades (por ejemplo, más del 50 % en peso) de un cannabinoide principal, típicamente THC. En algunas modalidades, el extracto de Cannabis puede comprender la fracción de cannabinoides en una cantidad de aproximadamente 50 % a aproximadamente 99.999 % en peso, por ejemplo, aproximadamente 55 % a aproximadamente 99.999 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 99.999 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 99.999
- 15 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 99.999 %, aproximadamente 90% a aproximadamente 99.999 %, aproximadamente 90 % a aproximadamente 99.99 %, aproximadamente 90 % a aproximadamente 99.9 %, o aproximadamente 90 % a aproximadamente 99.5 % en peso del extracto de Cannabis. En algunas modalidades, el extracto de Cannabis comprende aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 50 % en peso de no cannabinoides, por ejemplo, aproximadamente 0.001 % a
- 20 aproximadamente 20 % en peso o aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 10 % en peso de no cannabinoides.

En algunas modalidades, la fracción de cannabinoides está presente de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 60 % en peso de la composición farmacéutica, por ejemplo, aproximadamente 5 % a aproximadamente 55 % o aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % en peso de la composición

25 farmacéutica.

En algunas modalidades, pueden añadirse uno o más compuestos adicionales (por ejemplo, compuestos cannabinoides, terpénicos o terpenoides) al extracto de *Cannabis*. La adición de compuestos puede ser para compensar las variaciones naturales en las cantidades relativas de ciertos compuestos que se expresan en la planta de Cannabis. Los compuestos añadidos pueden ser versiones sintéticas de los compuestos deseados,

30 pueden ser compuestos purificados obtenidos a partir de otros extractos de Cannabis, o pueden añadirse mediante la mezcla de dos o más extractos.

Hasta la fecha, se han identificado más de 100 cannabinoides en plantas de *Cannabis*. Puede encontrarse una lista completa de estos cannabinoides en Mahmoud A. El Sohly y Waseem Gul, “Constituents of Cannabis Sativa.”En Handbook of Cannabis Roger Pertwee (Ed.) Oxford University Press (2014) (ISBN:

35 9780199662685). Los cannabinoides que se han identificado en las plantas de *Cannabis* incluyen:

Cannabigerol (E)-CBG-C5, Cannabigerol monometil éter (E)-CBGM-C5 A, Ácido cannabigerólico A (Z)-CBGA-C5 A, Cannabigerovarina (E)-CBGV-C3, Ácido cannabigerólico A (E)-CBGA-C5 A, Ácido cannabigerólico A monometil éter (E)CBGAM-C5 A y Ácido cannabigerovarínico A (E)-CBGVAC3A);
 5 (±)-Cannabicromeno CBC-C5, Ácido (±)-Cannabicroménico A CBCA-C5 A, (±)-Cannabivaricromeno, (±)-Cannabicromevarina CBCV-C3, Ácido (±)-Cannabicromevarínico A CBCVA-C3 A); (-)-Cannabidiol CBD-C5, Cannabidiol monometil éter CBDMC5, Cannabidiol-C4 CBD-C4, (-)-Cannabidivarina CBDVC3, Cannabidiorcol CBD-Cl, Ácido Cannabidiólico CBDA-C5, Ácido Cannabidivarínico CBDVA-C3); Cannabinodiol CBND-C5, Cannabinodivarina CBND-C3); Δ^9 -Tetrahidrocannabinol Δ^9 -THC-C5, Δ^9 -Tetrahidrocannabinol-C4 Δ^9 -THCC4, Δ^9 -Tetrahidrocannabivarina Δ^9 -THCV-C3,
 10 Δ^9 -Tetrahidrocannabiorcol, Δ^9 -THCO-Cl, Ácido Δ^9 -Tetrahidrocannabinólico A Δ^9 -THCA-C5 A, Ácido Δ^9 -Tetrahidrocannabinólico B, Δ^9 -THCA-C5 B, Ácido Δ^9 -Tetrahidrocannabinólico-C4 A y/o B Δ^9 -THCA-C4 A y/o B, Ácido Δ^9 -Tetrahydro-cannabivarínico A Δ^9 -THCVA-C3 A, Ácido Δ^9 -Tetrahidrocannabiorcólico A y/o B Δ^9 -THCOA-Cl A y/o B), (-)- Δ^8 -trans-(6aR,10aR)- Δ^8 -Tetrahidrocannabinol Δ^8 -THC-C5, Ácido (-)- Δ^8 -trans-(6aR,10aR)-Tetrahidrocannabinólico
 15 A Δ^8 -THCA-C5 A, (-)-(6aS,10aR)- Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (-)-cis- Δ^9 -THC-C5); Cannabinol CBN-C5, Cannabinol-C4 CBN-C4, Cannabivarina CBN-C3, Cannabinol C2 CBN-C2, Cannabiorcol CBN-Cl, Ácido Cannabinólico A CBNA-C5 A, Cannabinol metil éter CBNM-C5, (-)-(9R,10R)-trans-Cannabitríol (-)-trans-CBT-C5, (+)-(9S,10S)-Cannabitríol (+)-trans-CBT-C5, (±)-(9R,10S/9S,10R)—); Cannabitríol (±)-cis-CBT-C5, (-)-(9R,10R)-trans-10-O-Etil-cannabitríol (-)-trans-CBT-OEt-C5, (±)-(9R,10R/9S,10S)-Cannabitríol-C3
 20 (±)-trans-CBT-C3, 8,9-Dihidroxi- Δ^6 a(10a)-tetrahidrocannabinol 8,9-Di-OH-CBT-C5, Ácido Cannabidiólico A cannabitríol éster CBDA-C5 9-OH-CBT-C5 éster, (-)-(6aR,9S,10S,10aR)-9,10-Dihidroxihexahidrocannabinol, Cannabiripsol, Cannabiripsol-C5, (-)-6a,7,10a-Trihidroxi- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (-)-Cannabitetrol, 10-Oxo- Δ^6 a(10a)tetrahidrocannabinol OTHC); (5aS,6S,9R,9aR)-Cannabielsoina CBE-C5, (5aS,6S,9R,9aR)-C3-Cannabielsoina CBE-C3, Ácido (5aS,6S,9R,9aR)-Cannabielsoico A CBEA-C5 A, Ácido (5aS,6S,9R,9aR)-Cannabielsoico B CBEA-C5 B;
 25 Ácido (5aS,6S,9R,9aR)-C3-Cannabielsoico B CBEA-C3 B, Cannabiglendol-C3 OH-iso-HHCV-C3, Dehidrocannabifuran DCBF-C5, Cannabifuran CBF-C5), (-)- Δ^7 -trans-(1R,3R,6R)-Isotetrahidrocannabinol, (±)- Δ^7 -1,2-cis-(1R,3R,6S/1S,3S,6R)-Isotetrahidrocannabivarina, (-)- Δ^7 -trans-(1R,3R,6R)-Isotetrahidrocannabivarina; (±)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabiciclol CBL-C5, Ácido (±)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-
 30 Cannabiciclólico A CBLA-C5 A, (±)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabiciiclovarina CBLV-C3; Cannabicitran CBTC5; Cannabicromanona CBCN-C5, CannabicromanonaC3 CBCN-C3, y Cannabicoumaronona CBCON-C5.

El extracto de Cannabis puede comprender 50-99 % en peso de un cannabinoide principal. El cannabinoide principal puede ser Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) o cannabidiol (CBD). En algunas modalidades, el
 35 extracto de Cannabis comprende el cannabinoide principal en una cantidad de 55-95 % en peso de la

fracción de cannabinoides. Típicamente, el extracto de Cannabis comprende además uno o más cannabinoides secundarios. El THC o CBD también puede estar presente en el extracto de Cannabis como un cannabinoide secundario. Típicamente, cada cannabinoide secundario está presente en una cantidad de 0.001 % a aproximadamente 30 % en peso de la fracción de cannabinoides.

- 5 El extracto puede comprender THC en una cantidad de 0 % a 90 % en peso del extracto, por ejemplo, de 0.001-90 % o 2-85 % en peso del extracto. Cuando el THC está presente como el cannabinoide principal, el extracto puede comprender THC en una cantidad de 40-90 %, 50-90 % o 55-85 % en peso del extracto. Cuando el THC está presente como un cannabinoide secundario, el extracto puede comprender THC en una cantidad de 0.001-20 % en peso de THC como un cannabinoide secundario, por ejemplo, de 0.001-15 % o
- 10 0.005-10 % en peso del extracto.

En consecuencia, en algunas modalidades, el extracto de Cannabis comprende 0-20 % en peso de cannabidiol (CBD) como un cannabinoide secundario, por ejemplo, de 0.001-20 % o 0-10 % en peso del extracto.

- En algunas modalidades, el extracto de Cannabis comprende 0-20 % en peso de cannabinodiol (CBN), por
- 15 ejemplo, de 0.001-20 % o 0-10 % en peso del extracto.

En algunas modalidades, el extracto de Cannabis comprende 0-50 % en peso de Δ^9 -Tetrahidrocannabivarina (THCV), por ejemplo, de 0.001-20 % o 0-10 % en peso del extracto.

- Típicamente, los extractos de Cannabis comprenden además otros cannabinoides además de THC y/o CBD. Estos cannabinoides incluyen ácido Δ^9 -Tetrahidrocannabinólico (THCA), Δ^9 -Tetrahidrocannabivarina (THCV), (-)-Cannabidivarina (CBDV) y Cannabigerol (CBG). Cada uno de estos cannabinoides puede estar
- 20 presente en una cantidad de 0.001 % a 30 % en peso de la composición.

- En algunas modalidades, ciertos cannabinoides pueden estar ausentes o presentes en cantidades no detectables (por ejemplo, menos de 0.001 % en peso del analito). En algunas modalidades, el extracto de Cannabis puede excluir uno o más de los siguientes cannabinoides: Cannabidiol (CBD),
- 25 Δ^9 -Tetrahidrocannabivarina (THCV), Ácido cannabidiólico (CBDA), Ácido cannabigerólico (CBGA), Cannabinodiol (CBN) y (-)-Cannabidivarina (CBDV).

- El extracto de Cannabis comprende compuestos no cannabinoides, que típicamente incluyen una fracción de terpeno, es decir, terpenos y terpenoides. En algunas modalidades, el extracto de Cannabis comprende una fracción de terpeno en una cantidad de menos de 50 % en peso, por ejemplo, menos de 45 %, 40 %, 35
- 30 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % en peso del extracto.

- En algunas modalidades, el extracto de Cannabis puede comprender compuestos terpénicos y terpenoides en una cantidad de más de 0.001 % en peso del extracto, por ejemplo, más de 0.001 %, 0.005 %, 0.01 %, 0.05 %, 0.1 %, 0.5 % o 1 % del peso total del extracto. En algunas modalidades, el extracto de Cannabis comprende aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 50 % en peso de compuestos terpénicos y
- 35 terpenoides, por ejemplo, aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 20 % en peso, aproximadamente

0.001 % a aproximadamente 10 % en peso, aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 6 % en peso o aproximadamente 0.001 a aproximadamente 5 % en peso de la composición.

Típicamente, la fracción de terpeno en el material vegetal usado para formar el extracto puede tener un perfil de terpeno/terpenoide diferente al perfil de terpeno del extracto final, tanto en términos de las cantidades de compuestos específicos en la fracción de terpeno como del peso de la fracción de terpeno en relación con los otros componentes. Por ejemplo, una flor de *Cannabis* puede comprender aproximadamente 20 % en peso de cannabinoides y aproximadamente 3 % en peso de terpenos. Después de la extracción y concentración (es decir, la eliminación del solvente extractor), la cantidad de cannabinoides puede aumentar a una cantidad de aproximadamente 50-90 % en peso y la fracción de terpeno puede ascender a aproximadamente 0.1-6 % en peso del extracto de *Cannabis*. Este escenario típico muestra que mientras los cannabinoides se concentran cuando se elimina el solvente extractor, la cantidad relativa de la fracción de terpeno se reduce, probablemente debido a la volatilidad de muchos de los terpenos/terpenoides presentes en la fracción de terpeno. Por lo tanto, el perfil de la fracción de terpeno presente en el extracto de *Cannabis* es significativamente diferente del perfil de la fracción de terpeno que existe en la Naturaleza.

También se ha identificado una variedad de terpenos y terpenoides en los extractos de *Cannabis*, incluidos monoterpenos, monoterpenoides, sesquiterpenos y sesquiterpenoides. Por ejemplo, se han identificado los siguientes terpenos y terpenoides en los extractos de *Cannabis*: Aloaromadendreno, hexanoato de alilo, benzaldehído, (Z)- α -cis-bergamoteno, (Z)- α -trans-bergamoteno, β -bisabolol, epi- α -bisabolol, β -bisaboleno, borneol (canfol), cis- γ -bisaboleno, acetato de bomeol (acetato de bomilo), α -cadineno, canfeno, canfor, cis-carveol, cariofileno (β -cariofileno), α -humuleno (α -cariofileno), γ -cadineno, Δ -3-careno, óxido de cariofileno, 1,8-cineol, citral A, citral B, cinnamaldehído, α -copaeno (aglaieno), γ -curcumeno, β -cimeno, β -elemeno, γ -elemeno, decdienoato de etilo, etil maltol, propionato de etilo, etilvanilina, eucaliptol, α -eudesmol, β -eudesmol, γ -eudesmol, eugenol, cis- β -farneseno ((Z)- β -farneseno), trans- α -farneseno, trans- β -farneseno, trans- γ -bisaboleno, fenchona, fenchol (norbomanol, β -fenchol), geraniol, α -guaiano, guaial, antranilato de metilo, salicilato de metilo, 2-metil-4-heptanona, 3-metil-4-heptanona, acetato de hexilo, ipsdienol, acetato de isoamilo, lemenol, limoneno, d-limoneno (limoneno), linolool (alcohol linalílico, β -linolool), α -longipineno, mentol, γ -muuroleno, mirceno (β -mirceno), nerolidol, trans-nerolidol, nerol, β -ocimeno (cis-ocimeno), acetato de octilo, α -felandreno, fitol, α -pineno (2-pineno), β -pineno, pulegona, sabineno, hidrato de cis-sabineno (cis-tujanol), β -selineno, α -selineno, γ -terpineno, terpinoleno (isoterpino), terpineol (α -terpineol), terpineol-4-ol, α -terpineno (terpilenol), α -tujeno (origaneno), vanilina, viridifloreol (ledeno) y α -ilange.

Se considera que la presencia de los terpenos/terpenoides particulares en la fracción de terpeno se asocia con los efectos beneficiosos de la composición farmacéutica en uso.

La fracción de terpeno comprende típicamente beta-mirceno. Se considera que el beta-mirceno puede mejorar la biodisponibilidad de los cannabinoides presentes en el extracto y/o puede ayudar a permitir que

los cannabinoides atraviesen la barrera hematoencefálica. El beta-mirceno puede estar presente en una cantidad de 0 % a aproximadamente 40 % en peso del extracto. En algunas modalidades, el beta-mirceno está presente en una cantidad de aproximadamente 0-40 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, de 0.001 % a aproximadamente 25 %, 5.1 % a 29 % o aproximadamente 5.5 % a aproximadamente 25 % de la fracción de terpeno.

La fracción de terpeno puede comprender además uno o más de linalool, nerolidol y limoneno.

Cuando está presente, el limoneno puede estar presente en una cantidad de al menos aproximadamente 5.4 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, de aproximadamente 5.5 % a aproximadamente 50 % o aproximadamente 5.5 % a aproximadamente 20 % en peso de la fracción de terpeno. El limoneno es un monoterpeno cíclico que tiene la fórmula molecular $C_{10}H_{16}$. Existe una serie de diferentes isómeros de origen natural; sin embargo, la forma más común es el isómero dextrorrotatorio, a saber D-limoneno.

El linalool es un terpenoide que se encuentra en muchas plantas de flores y especias que tienen la fórmula molecular $C_{10}H_{18}O$. Se considera que cuando el linalool está presente en un extracto de *Cannabis*, puede proporcionar un efecto sedante. En algunas modalidades, el linalool puede estar presente en una cantidad de al menos 0.05 % en peso de la fracción de terpeno. En algunas modalidades preferidas, el linalool está presente en una cantidad de al menos 5 % en peso de la fracción de terpeno. En otras modalidades, el linalool está presente en una cantidad de desde 0.05 % a 25 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, de 0.1 % a 20 % en peso de la fracción de terpeno.

El nerolidol es un sesquiterpenoide que tiene la fórmula molecular de $C_{15}H_{26}O$. Este existe en la Naturaleza en dos formas isoméricas, a saber nerolidol 1 y nerolidol 2, que difieren en la geometría alrededor de una olefina central, es decir, isómeros cis o trans. El extracto puede comprender nerolidol (es decir, tanto nerolidol 1 como nerolidol 2) en una cantidad de al menos 0.001 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, de 0.01 % a 20 % en peso de la fracción de terpeno.

Típicamente, el nerolidol 1 está presente en mayor cantidad con relación al nerolidol 2. En algunas modalidades, el nerolidol 1 puede estar ausente (o presente en una cantidad por debajo del límite de detección). En algunas modalidades, el nerolidol 2 puede estar ausente (o presente en una cantidad por debajo del límite de detección). En algunas modalidades, el nerolidol 1 y el nerolidol 2 están ausentes (o presentes en una cantidad por debajo del límite de detección). El nerolidol 1 puede estar presente en el extracto en una cantidad de al menos aproximadamente el 0.001 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, de 0.001 % a 20 % o de 0.001 a 15 % en peso de la fracción de terpeno. El nerolidol 2 puede estar presente en el extracto en una cantidad de al menos aproximadamente el 0.001 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, de 0.001 % a 20 % o de 0.001 a 15 % en peso de la fracción de terpeno.

El extracto de *Cannabis* puede comprender además un pineno (por ejemplo, alfa-pineno y/o beta-pineno). El pineno es un monoterpeno bicíclico que tiene la fórmula molecular $C_{10}H_{16}$. El pineno se encuentra en la Naturaleza en dos formas isoméricas: alfa-pineno y beta-pineno. El extracto puede comprender pineno (es

decir, alfa-pineno y beta-pineno) en una cantidad de al menos 5 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, al menos 6 %, 7 %, 8 %, 9 % o 10 % en peso de la fracción de terpeno. Típicamente, el beta-pineno está presente en una cantidad mayor que la cantidad de alfa-pineno. Sin embargo, en algunas modalidades, el alfa-pineno está presente en cantidad mayor en relación con el beta-pineno. La relación de beta-pineno con respecto a alfa-pineno puede ser aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1 o aproximadamente 5:1. El alfa-pineno puede estar presente en el extracto en una cantidad de al menos aproximadamente 0.001 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, de 0.001 % a 30 % o de 0.001 a 20 % en peso de la fracción de terpeno. El beta-pineno puede estar presente en el extracto en una cantidad de al menos aproximadamente 0.001 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, 0.001 % a 80 %, 10 % a 80 %, 20 % a 75 % o 40 % a 75 % en peso de la fracción de terpeno.

La fracción de terpeno puede comprender además beta-cariofileno. El beta-cariofileno puede estar presente en una cantidad de al menos 0.001 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, de 0.001 % a 20 % o de 0.001 a 15 % de la fracción de terpeno.

En algunas modalidades, el extracto comprende además humuleno. Se considera que el humuleno puede mejorar las propiedades sedantes del extracto. El humuleno también se llama a veces alfa-cariofileno.

El extracto de *Cannabis* puede incluir además ocimeno. El ocimeno puede estar presente en una cantidad de al menos el 0.001 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, de 0.001 % a 20 % o de 0.001 a 5 % en peso de la fracción de terpeno.

En algunas modalidades, la fracción de terpeno comprende beta-mirceno, D-limoneno, beta-cariofileno, linalool, nerolidol 1, ocimeno, alfa-pineno y beta-pineno.

En algunas modalidades, la fracción de terpeno puede estar presente en la composición en una cantidad de 0.001 % a 6 % en peso del extracto y puede comprender:

- beta-mirceno en una cantidad de desde 0 % a 40 % en peso de la fracción de terpeno;
- beta-cariofileno en una cantidad de desde 0 % a 20 % en peso de la fracción de terpeno;
- D-limoneno en una cantidad de desde aproximadamente 5.5 % a aproximadamente 50 % en peso de la fracción de terpeno;
- linalool en una cantidad de desde 0 % a 20 % en peso de la fracción de terpeno;
- beta-pineno en una cantidad de desde 0 % a 80 % en peso de la fracción de terpeno;
- alfa-pineno en una cantidad de desde 0 % a 20 % en peso de la fracción de terpeno;
- nerolidol 1 en una cantidad de desde 0 % a 20 % en peso de la fracción de terpeno;
- nerolidol 2 en una cantidad de desde 0 % a 20 % en peso de la fracción de terpeno; y
- ocimeno en una cantidad de desde 0 % a 20 % en peso de la fracción de terpeno.

En algunas modalidades, los terpenos o terpenoides específicos pueden estar ausentes o presentes en

cantidades no detectables (por ejemplo, menos de 0.001 % en peso del analito). En algunas modalidades, uno o más de los siguientes terpenos o terpenoides están ausentes o presentes en cantidades no detectables: alfa-bisabolol, óxido de cariofileno, p-cimeno, canfeno, alfa-terpineno, gamma-terpineno, delta-s-careno, terpinoleno, isopulegol, geraniol y guaiol.

- 5 La fracción de cannabinoides y la fracción de terpeno para dos composiciones farmacéuticas ilustrativas se exponen en las siguientes Tablas 1 y 2. Las cantidades de cannabinoides se informan según lo determinado mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y las cantidades de terpenos se informan según lo determinado mediante cromatografía de gases (GC). Se apreciará que, dado que el extracto de *Cannabis* se obtiene de la Naturaleza, la cantidad de cada componente puede variar en algunos casos en +/- 10 %, +/- 25 % o +/- 50 %. Los intervalos de las cantidades que corresponden a cada uno de estos límites para tener en cuenta la variación potencial en la composición se muestran además en la Tabla 1 y 2.

Tabla 1 – Composición farmacéutica rica en THC

<i>Compuesto</i>	Cantidad (%) en peso de la composición)	+/-10 %	+/-25 %	+/-50 %
THCA	0.809	0.7281-0.8899	0.60675-1.01125	0.4045-1.2135
THC	2.638	2.3742-2.9018	1.9785-3.2975	1.319-3.957
THCV	0.035	0.0315-0.0385	0.02625-0.04375	0.0175-0.0525
CBD	ND	--	--	--
CBDA	ND	--	--	--
CBG	0.059	0.0531-0.0649	0.04425-0.07375	0.0295-0.0885
CBGA	0.077	0.0693-0.0847	0.05775-0.09625	0.0385-0.1155
CBN	0.037	0.0333-0.0407	0.02775-0.04625	0.0185-0.0555
CBC	0.048	0.0432-0.0528	0.036-0.06	0.024-0.072
Fracción de cannabinoides	3.655	3.2895-4.0205	2.74125-4.56875	1.8275-5.4825
alfa-bisabolol	ND	--	--	--
canfeno	BDL	--	--	--
delta-s-careno	BDL	--	--	--
beta-cariofileno	0.003	0.0027-0.0033	0.00225-0.00375	0.0015-0.0045
óxido de cariofileno	BDL	--	--	--
p-cimeno	BDL	--	--	--

5	geraniol	ND	--	--	--
	guaíol	ND	--	--	--
	alfa-humuleno	BDL	--	--	--
	isopulegol	BDL	--	--	--
	D-limoneno	0.005	0.0045-0.0055	0.00375-0.00625	0.0025-0.0075
10	linalool	0.002	0.0018-0.0022	0.0015-0.0025	0.001-0.003
	beta-mirceno	0.002	0.0018-0.0022	0.0015-0.0025	0.001-0.003
	nerolidol 1	0.001	0.0009-0.0011	0.00075-0.00125	0.0005-0.0015
	nerolidol 2	BDL	--	--	--
	ocimeno	0.001	0.0009-0.0011	0.00075-0.00125	0.0005-0.0015
15	alfa-pineno	0.004	0.0036-0.0044	0.003-0.005	0.002-0.006
	beta-pineno	0.020	0.018-0.022	0.015-0.025	0.01-0.03
	alfa-terpineno	BDL	--	--	--
	gamma-terpineno	ND	--	--	--
	terpinoleno	ND	--	--	--
20	Fracción de terpeno	0.038	0.0342-0.0418	0.0285-0.0475	0.019-0.057
	Extracto de <i>Cannabis</i> total en la composición farmacéutica	3.711	3.3399-4.0821	2.78325-4.63875	1.8555-5.5665

Notas: “ND” significa no detectado; “BDL” significa por debajo del límite de detección (por ejemplo, menos de 0.001 mg/gramo)

Tabla 2 – Composición farmacéutica rica en CBD

<i>Compuesto</i>	Cantidad (%) en peso de la composición)	+/-10 %	+/-25 %	+/-50 %
THCA	0.035	0.0315-0.0385	0.02625-0.04375	0.0175-0.0525
THC	0.079	0.0711-0.0869	0.05925-0.09875	0.0395-0.1185
THCV	ND	--	--	--
CBD	1.588	1.4292-1.7468	1.191-1.985	0.794-2.382
CBDA	0.364	0.3276-0.4004	0.273-0.455	0.182-0.546

	CBG	0.027	0.0243-0.0297	0.02025-0.03375	0.0135-0.0405
	CBGA	ND	--	--	--
	CBN	ND	--	--	--
5	CBC	0.113	0.1017-0.1243	0.08475-0.14125	0.0565-0.1695
	Fracción de cannabinoides	2.093	1.8837-2.3023	1.56975-2.61625	1.0465-3.1395
	alfa-bisabolol	ND	--	--	--
	canfeno	BDL	--	--	--
10	delta-s-careno	BDL	--	--	--
	beta-cariofileno	0.002	0.0018-0.0022	0.0015-0.0025	0.001-0.003
	óxido de cariofileno	BDL	--	--	--
	p-cimeno	BDL	--	--	--
	geraniol	ND	--	--	--
15	guaiol	BDL	--	--	--
	alfa-humuleno	BDL	--	--	--
	isopulegol	BDL	--	--	--
	D-limoneno	0.005	0.0045-0.0055	0.00375-0.00625	0.0025-0.0075
20	linalool	0.001	0.0009-0.0011	0.00075-0.00125	0.0005-0.0015
	beta-mirceno	0.005	0.0045-0.0055	0.00375-0.00625	0.0025-0.0075
	nerolidol 1	ND	--	--	--
	nerolidol 2	ND	--	--	--
	ocimeno	0.001	0.0009-0.0011	0.00075-0.00125	0.0005-0.0015
25	alfa-pineno	0.013	0.0117-0.0143	0.00975-0.01625	0.0065-0.0195
	beta-pineno	0.047	0.0423-0.0517	0.03525-0.05875	0.0235-0.0705
	alfa-terpineno	ND	--	--	--
	gamma-terpineno	BDL	--	--	--
	terpinoleno	BDL	--	--	--
30	Fracción de terpeno	0.073	0.0657-0.0803	0.05475-0.09125	0.0365-0.1095
	Extracto de Cannabis total en la composición farmacéutica	2.213	1.9917-2.4343	1.65975-2.76625	1.1065-3.3195

Notas: “ND” significa no detectado; “BDL” significa por debajo del límite de detección (por ejemplo, menos de 0.001 mg/gramo)

La composición farmacéutica puede comprender además uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de estos.

- 5 El portador, diluyente, adyuvante y/o excipiente son “farmacéuticamente aceptables” lo que significa que son compatibles con los otros ingredientes de la composición y no son perjudiciales para un sujeto durante o después de la administración.

- Las composiciones farmacéuticas pueden formularse, por ejemplo, mediante el empleo de vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc.) de acuerdo con técnicas como las bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica (Ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ra Ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkins). El portador farmacéuticamente aceptable puede ser cualquier portador incluido en la Farmacopea/Formulario Nacional de Estados Unidos (USP/NF), la Farmacopea Británica (BP), la Farmacopea Europea (EP) o la Farmacopea Japonesa (JP). En algunas modalidades, el portador, diluyente, adyuvante y/o excipiente puede ser no natural (por ejemplo, producido sintéticamente).
- 10
- 15

Las composición farmacéutica incluye las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o parenteral (que incluye intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación.

- 20 El extracto de *Cannabis*, junto con un adyuvante, portador, excipiente o diluyente convencional, puede ponerse, por lo tanto, en la forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de estas, y en tal forma pueden emplearse como sólidos, como tabletas o cápsulas rellenas, o líquidos como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenos con el mismo, todo para uso oral, en la forma de supositorios para administración rectal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (que incluyen subcutáneo).
- 25

Tales composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria de estas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosis diaria que pretende emplearse.

- 30 Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir del extracto de *Cannabis* descrito en la presente descripción, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de formas sólidas incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispensables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas, o un material encapsulante.
- 35

Los portadores adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término “preparación” pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como un portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, que por lo tanto está en asociación con él. Similarmente, se incluyen sellos y pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden usarse como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de propilenglicol en agua. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral pueden formularse como soluciones en una solución acuosa de polietilenglicol.

Las composiciones en forma líquida estériles incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires estériles. El extracto de Cannabis puede suspenderse en un portador farmacéuticamente aceptable, como agua estéril, solvente orgánico estéril o una mezcla de ambos.

Otras preparaciones en forma líquida incluyen las preparadas mediante la combinación del extracto de Cannabis con uno o más aceites (por ejemplo, un aceite esencial) o ceras obtenidos naturalmente. Un “aceite esencial” es un aceite obtenido mediante extracción (por ejemplo, extracción con vapor o mediante el contacto del material vegetal con un solvente extractor) o prensado, que contiene componentes principalmente hidrófobos y generalmente fragantes del material vegetal. Los aceites y ceras obtenidos naturalmente adecuados incluyen aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite esencial de árnica, aceite esencial de lavanda, aceite esencial de espiga de lavanda, aceite esencial de olíbano, aceite esencial de hierba limón, aceite esencial de hoja de canela, aceite esencial cineol de romero, aceite esencial de romero, aceite esencial de bergamota, aceite esencial de mirra, aceite esencial de salvia, aceite de coco, cera de abejas y aceite de cáñamo.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampulas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en contenedores de múltiples dosis opcionalmente con un conservante adicionado. Las composiciones pueden tomar formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante el aislamiento aséptico del sólido estéril o mediante liofilización de la solución, para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril, libre pirógenos, antes del uso.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen las soluciones o dispersiones inyectables estériles, y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles. Estas

deberían ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento y pueden conservarse contra la oxidación y la acción contaminante de los microorganismos como bacterias u hongos.

El solvente o medio de dispersión de la solución o dispersión inyectable puede contener cualquiera de los sistemas de solventes o portadores convencionales y puede contener, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de estos, y aceites vegetales.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable pueden suministrarse mediante cualquier ruta apropiada que incluye la inyección intravenosa, intramuscular, intracerebral, intratecal, epidural o infusión.

Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación del extracto de Cannabis en la cantidad requerida en el portador apropiado con diversos ingredientes diferentes como los enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de la esterilización. En general, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío o liofilización de una suspensión anteriormente esterilizada del ingrediente activo más cualquiera de los ingredientes adicionales deseados.

Cuando los ingredientes activos se protegen adecuadamente pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un portador comestible asimilable, o pueden encerrarse en una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, o pueden comprimirse en tabletas, o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta. Para la administración terapéutica oral, el ingrediente activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares.

La cantidad de ingrediente activo en las composiciones terapéuticamente útiles debería ser suficiente para que se obtenga una dosificación adecuada.

Las tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas y similares pueden contener además los componentes que se enumeran a continuación: un aglutinante como goma, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes como fosfato de dicalcio; un agente desintegrante como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico y similares; un lubricante como estearato de magnesio; y puede añadirse un agente edulcorante como sacarosa, lactosa o sacarina o un agente saborizante como menta, aceite de menta verde, o saborizante de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, ésta puede contener, adicionalmente a los materiales del tipo anterior, un portador líquido.

Diversos materiales diferentes pueden estar presentes como recubrimientos o para de cualquier otra manera modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas, píldoras, o cápsulas pueden estar recubiertas con goma laca, azúcar o ambas. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa como un agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y

- saborizante como el sabor a cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debería ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el(los) compuesto(s) activo(s) puede(n) incorporarse en preparaciones y formulaciones de liberación sostenida, incluidas las que permiten el suministro específico del péptido activo a regiones específicas del intestino.
- Las soluciones acuosas adecuadas para el uso oral pueden prepararse mediante la disolución del componente activo en agua y la adición de colorantes, sabores, estabilizantes y agentes espesantes adecuados, según sea conveniente. Las suspensiones acuosas adecuadas para el uso oral pueden obtenerse mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión bien conocidos.
- Los portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción y similares.
- Se incluyen, además, preparaciones de formas sólidas que están destinadas a convertirse, poco antes del uso, en preparaciones de formas líquidas para la administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.
- Para la administración tópica a la epidermis los ingredientes activos pueden formularse como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes de espesamiento y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general contendrán además uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes.
- Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el agente activo en una base saborizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.
- Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, pipeta o aerosol. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma única o de múltiples dosis. En el último caso de un gotero o pipeta, esto puede lograrse si se administra al paciente un volumen apropiado, predeterminado de la solución o suspensión.
- En el caso de un aerosol, esto puede lograrse, por ejemplo, por medio de una bomba de aerosol de atomización dosificadora. Para mejorar el suministro y la retención nasal los compuestos de acuerdo con la

invencción pueden encapsularse con ciclodextrinas o formularse con otros agentes que se espera que mejoren el suministro y la retención en la mucosa nasal.

La administración al tracto respiratorio también puede lograrse por medio de una formulación en aerosol en la cual el ingrediente activo se proporciona en un empaque presurizado con un propulsor adecuado como un
5 clorofluorocarbono (CFC) por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

El aerosol convenientemente puede contener además un surfactante como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante la provisión de una válvula dosificadora.

Alternativamente los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo
10 una mezcla de polvo del compuesto en una base de polvo adecuada como lactosa, almidón, derivados de almidón como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente el portador en polvo puede formar un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o empaques tipo ampolla a partir de los cuales el polvo puede administrarse por medio de un inhalador.

15 En formulaciones destinadas para la administración al tracto respiratorio, incluidas las formulaciones intranasales, el compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de 5 a 10 micrones o menos. Tal tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo mediante micronización.

Cuando sea conveniente, pueden emplearse las formulaciones adaptadas para proporcionar la liberación
20 sostenida del ingrediente activo.

Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empacada, el empaque contiene cantidades discretas de la preparación, como comprimidos, cápsulas y polvos empacados en frascos o ampollas.

25 Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, tableta, sello, o la propia pastilla, o puede ser la cantidad adecuada de cualquiera de estas en forma empacada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria como se usa en la presente descripción se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones
30 unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido.

La descripción de las formas unitarias de dosificación depende de (a) las características únicas del material activo y el efecto terapéutico particular a lograr, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de composición de tal material activo para el tratamiento de una infección viral de HCV en sujetos vivos que
35 tienen una enfermedad en la cual la salud corporal se afecta.

En la presente descripción se describen además composiciones sin un portador donde las composiciones están en forma de dosificación unitaria. En consecuencia, se proporciona además un medicamento que comprende el extracto de Cannabis.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende además un agente activo diferente del extracto de Cannabis. Puede usarse cualquier agente activo adecuado siempre que la actividad del agente activo y/o del extracto de Cannabis no disminuya cuando se combinen.

Métodos de tratamiento

En otro aspecto, se proporciona además un método para tratar un trastorno del sueño. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de la composición farmacéutica descrita en la presente descripción.

Las composiciones farmacéuticas pueden usarse para tratar un trastorno del sueño. Los trastornos del sueño se describen en la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICDS). ICDS-3 se publicó en 2014 y caracteriza los trastornos del sueño como pertenecientes a una de las siguientes clases: (1) Insomnios; (2) Trastornos de la respiración relacionados con el sueño; (3) Trastornos centrales de la hipersomnolencia; (3) Trastornos del ritmo circadiano del sueño-vigilia; (4) Parasomnias; (5) Trastornos del movimiento relacionados con el sueño. En consecuencia, los trastornos del sueño a tratar por la composición farmacéutica pueden incluir cualquiera de los trastornos del sueño de las clases (1) Insomnios; (2) Trastornos de la respiración relacionados con el sueño; (3) Trastornos centrales de hipersomnolencia; (3) Trastornos del ritmo circadiano del sueño-vigilia; (4) Parasomnias; (5) Trastornos del movimiento relacionados con el sueño. En particular, las composiciones farmacéuticas pueden ser eficaces en el tratamiento de un trastorno del sueño seleccionado de: insomnio, narcolepsia, hipersomnio, apnea del sueño, trastorno de movimientos periódicos de las extremidades, síndrome de piernas inquietas, síndrome nocturno de comer (beber), desfase de horario, trastorno del sueño por trabajo en turnos, patrón irregular del sueño-vigilia, despertar confusional, sonambulismo, terrores nocturnos, hablar dormido, pesadillas, parálisis del sueño, trastorno de la conducta del sueño REM, ronquidos, enfermedad del sueño, un trastorno del sueño asociado con otra enfermedad o afección, o cualquier otro trastorno del sueño.

Por “cantidad eficaz” se entiende una cantidad suficiente que cuando se administra al paciente se proporciona una cantidad del fármaco para lograr un efecto. En el caso de un método terapéutico, este efecto puede ser el tratamiento del trastorno del sueño. Por lo tanto, la “cantidad eficaz” puede ser una “cantidad con eficacia terapéutica”. Por “cantidad con eficacia terapéutica” se entiende una cantidad suficiente que cuando se administra al paciente se proporciona una cantidad de fármaco para tratar la enfermedad o un síntoma de la enfermedad.

Como se usa en la presente descripción, los términos “tratar”, “tratamiento”, “tratan” y similares significan afectar a un sujeto, tejido o célula para obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de evitar o reducir total o parcialmente la gravedad de una enfermedad o

síntoma asociado, y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa de una enfermedad. Una referencia a “tratar” un trastorno del sueño por lo tanto abarca: (a) ayudar al paciente a quedarse dormido; (b) ayudar al paciente a permanecer dormido una vez que se haya logrado el sueño; (c) aliviar o mejorar los efectos del trastorno del sueño, por ejemplo, mejorar el estado de vigilia durante los períodos sin sueño; o (d) evitar que el trastorno del sueño se produzca en un sujeto predispuesto o con riesgo, del trastorno del sueño, de manera que el trastorno del sueño no se desarrolle o se produzca en el sujeto, o se desarrolle en una forma menos grave.

El método puede comprender además administrar un agente activo diferente del extracto de Cannabis. Este agente activo puede administrarse de forma simultánea o consecutiva con el extracto de Cannabis. Por consecutivo se entiende que cada uno del extracto de Cannabis y el otro agente activo se administran por separado y puede ser en diferentes momentos. Típicamente, cuando el extracto de Cannabis y el otro agente activo se administran consecutivamente, estos se administran dentro de 24 horas, o dentro de 12, 8, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 hora entre sí. El extracto de Cannabis puede administrarse antes o después del otro agente activo. Además, la ruta de administración del extracto de Cannabis y del otro agente activo puede ser la misma o diferente.

En otro aspecto, se proporciona además el uso del extracto de Cannabis en la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno del sueño.

Se proporciona además un kit que comprende en partes separadas:

(a) una cantidad eficaz del extracto de Cannabis; y

(b) un portador, diluyente, adyuvante, excipiente farmacéuticamente aceptable o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el kit comprende además una parte que comprende (c) una cantidad eficaz de un agente activo diferente del extracto de Cannabis.

En otro aspecto, se proporciona la composición farmacéutica para tratar el trastorno del sueño. La composición farmacéutica puede ser cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, que comprende cualquier combinación de componentes descrita anteriormente, siempre que comprenda el extracto de Cannabis con la fracción de terpeno especificada. El trastorno del sueño puede ser además cualquiera de los descritos anteriormente.

Ejemplos

La invención se describirá adicionalmente a modo de ejemplos no limitantes. Los expertos en la técnica entenderán que pueden hacerse diferentes modificaciones de la invención sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplo 1 – Extractos de Cannabis

Se describen los siguientes extractos de Cannabis:

AZ7 – infusión de la planta Ogre Shock.

AZ8 – infusión de la planta ACDC.

Componente	AZ7	AZ8
<i>Cannabinoides¹</i>	% en peso ³	% en peso ³
THCA	0.809	0.035
THC	2.638	0.079
THCV	0.035	0.000
CBD	0.000	1.588
CBDA	0.000	0.364
CBG	0.059	0.027
CBGA	0.077	0.000
CBN	0.037	0.000
CBC	0.048	0.113
<i>Terpenos²</i>		
alfa-bisabolol	0.000	0.000
canfeno	BDL	BDL
delta-s-careno	BDL	BDL
beta-cariofileno	0.003	0.002
óxido de cariofileno	BDL	BDL
p-cimeno	BDL	BDL
geraniol	0.000	0.000
guaiol	0.000	BDL
alfa-humuleno	BDL	BDL
isopulegol	BDL	BDL
D-limoneno	0.005	0.005
linalool	0.002	0.001
beta-mirceno	0.002	0.005
nerolidol 1	0.001	0.000
nerolidol 2	BDL	0.000
ocimeno	0.001	0.001
alfa-pineno	0.004	0.013
beta-pineno	0.020	0.047
alfa-terpineno	BDL	0.000
gamma-terpineno	0.000	BDL

terpinoleno	0.000	BDL
Terpenos totales	0.038	0.073
total	3.711	2.213

- 5 Notas: (1) Los cannabinoides se detectaron mediante el uso del análisis por HPLC, una cantidad informada como 0 % en peso indica que el compuesto no se detectó o estuvo presente en una cantidad por debajo del límite de detección de la HPLC; (2) Los terpenos se detectaron mediante el uso del análisis por GC, una cantidad informada como 0 % en peso indica que el compuesto no se detectó o estuvo presente en una cantidad por debajo del límite de detección de la GC; (3) Para permitir la variación Natural, cantidad dentro
- 10 de +/- 10 %, +/- 25 % o +/- 50 % de los valores informados.

A menos que el contexto lo requiera de otra manera, todos los porcentajes mencionados en la presente descripción son porcentajes en peso de la composición farmacéutica.

El término “aproximadamente”, cuando se usa para describir un valor, significa preferentemente una cantidad dentro de ± 10 % de ese valor.

- 15 Los términos “un”, “una” y/o “el/la” y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención y las reivindicaciones que siguen deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente descripción o claramente se contradiga por el contexto.

Debe entenderse que, si se menciona alguna publicación de la técnica anterior en la presente descripción, tal referencia no constituye una admisión de que la publicación forma parte del conocimiento general común en

- 20 la técnica, en Australia o en cualquier otro país.

En las reivindicaciones que siguen y en la descripción anterior de la invención, excepto cuando el contexto lo requiera de otra manera debido al lenguaje expreso o la implicación necesaria, la palabra “comprender” o variaciones como “comprende” o “que comprende” se usan en un sentido inclusivo, es decir, para especificar la presencia de las características establecidas pero no para excluir la presencia o adición de

- 25 características adicionales en diversas modalidades de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un extracto de Cannabis y opcionalmente uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de estos, el extracto de Cannabis que comprende una fracción de terpeno que comprende limoneno en una cantidad de al menos aproximadamente 5.4 % en peso de la fracción de terpeno.
5
2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde el extracto de Cannabis comprende Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC), Cannabidiol (CDB), Cannabinodiol (CBN) y beta-mirceno.
10
3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 o 2, que comprende THC en una cantidad de 0 % a 90 % en peso del extracto.
4. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende CBD en una cantidad de 0 % a 20 % en peso del extracto.
15
5. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende CBN en una cantidad de 0 % a 20 % en peso del extracto.
20
6. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende beta-mirceno en una cantidad de 0 % a 20 % en peso del extracto.
7. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el extracto de Cannabis es un aceite de Cannabis.
25
8. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, el extracto de Cannabis comprende una fracción de terpeno en una cantidad menor que 50 % en peso.
9. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además uno o más de beta-cariofileno, linalool, nerolidol 1, ocimeno, alfa-pineno y beta-pineno.
30
10. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para tratar un trastorno del sueño.
35

11. Un medicamento que comprende una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 5 12. Un método para tratar un trastorno del sueño, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de conformidad con una de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 10 13. El uso de un extracto de Cannabis en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno del sueño, en donde el extracto de Cannabis comprende una fracción de terpeno que comprende limoneno en una cantidad de al menos aproximadamente el 5.4 % en peso de la fracción de terpeno.

RESUMEN

La presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno del sueño. Preferentemente, la invención se refiere a un método para tratar un trastorno del sueño que comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende un extracto de Cannabis y opcionalmente uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de estos, el extracto de Cannabis que comprende una fracción de terpeno que comprende limoneno en una cantidad de al menos aproximadamente 5.4 % en peso de la fracción de terpeno.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P103466-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/AU2017/050814	International filing date (<i>day/month/year</i>) 03 August 2017	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 03 August 2016
Applicant ZELDA THERAPEUTICS OPERATIONS PTY LTD		
This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau. This international search report consists of a total of 5 sheets. ☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.		
1. Basis of the report a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of: ☒ The international application in the language in which it was filed. ☐ A translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)). b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)). c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I. 2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II). 3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III). 4. With regard to the title, ☒ the text is approved as submitted by the applicant. ☐ the text has been established by this Authority to read as follows: 5. With regard to the abstract, ☒ the text is approved as submitted by the applicant. ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority. 6. With regard to the drawings, a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. ☐ as suggested by the applicant. ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure. ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention. b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/AU2017/050814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/352 (2006.01) A61K 31/05 (2006.01) A61K 36/00 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, WPIAP, CAPLUS, MEDLINE. Keywords - cannabis, extract, limonene.

INTESS, AusPAT, ESPACENET for applicant/inventor.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	



Further documents are listed in the continuation of Box C



See patent family annex

* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 7 November 2017		Date of mailing of the international search report 07 November 2017	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au		Authorised officer Geoffrey Peters AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262832184	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/AU2017/050814
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/030369 A1 (JANING HOLDING APS et al) 03 March 2016 Abstract, claims.	1
A	WO 2015/065544 A1 (BIOTECH INSTITUTE, LLC) 07 May 2015 Abstract, claims.	1
A	WO 2015/200049 A1 (ISLAND BREEZE SYSTEMS CA, LLC) 30 December 2015 Abstract, claims.	1
A	WO 2014/145490 A2 (BIOTECH INSTITUTE, LLC) 18 September 2014 Abstract, claims.	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2017/050814	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2016/030369 A1	03 March 2016	WO 2016030369 A1	03 Mar 2016
		AU 2015308546 A1	13 Apr 2017
		EP 3217995 A1	20 Sep 2017
		US 2017273914 A1	28 Sep 2017
WO 2015/065544 A1	07 May 2015	WO 2015065544 A1	07 May 2015
		CA 2911168 A1	07 May 2015
		EP 3062606 A1	07 Sep 2016
		MX 2015013202 A	07 Apr 2016
		US 2014287068 A1	25 Sep 2014
		US 9095554 B2	04 Aug 2015
		US 2015359188 A1	17 Dec 2015
		US 9370164 B2	21 Jun 2016
		US 2016324091 A1	10 Nov 2016
		US 9642317 B2	09 May 2017
		US 2014298511 A1	02 Oct 2014
		US 2015366154 A1	24 Dec 2015
		US 2017202170 A1	20 Jul 2017
		WO 2014145490 A2	18 Sep 2014
WO 2015/200049 A1	30 December 2015	WO 2015200049 A1	30 Dec 2015
		AU 2015280412 A1	19 Jan 2017
		CA 2952934 A1	30 Dec 2015
		EP 3160445 A1	03 May 2017
		US 2017209409 A1	27 Jul 2017
WO 2014/145490 A2	18 September 2014	WO 2014145490 A2	18 Sep 2014
		CA 2911168 A1	07 May 2015
		EP 3062606 A1	07 Sep 2016
		MX 2015013202 A	07 Apr 2016
		US 2014287068 A1	25 Sep 2014
		US 9095554 B2	04 Aug 2015
		US 2015359188 A1	17 Dec 2015
		US 9370164 B2	21 Jun 2016
		US 2016324091 A1	10 Nov 2016
		US 9642317 B2	09 May 2017
		US 2014298511 A1	02 Oct 2014
		US 2015366154 A1	24 Dec 2015
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/AU2017/050814	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		US 2017202170 A1	20 Jul 2017
		WO 2015065544 A1	07 May 2015
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			