

Composición de cannabinoides y método para tratar el PTSD y/o la ansiedad

Campo

[0001] La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden cannabidiol (CBD) y Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y su uso para tratar el trastorno de estrés postraumático (PTSD) y/o la ansiedad.

Antecedentes

[0002] La actividad biológica de *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 la relajación de las leyes que regulan el consumo de *Cannabis* - en algunas jurisdicciones la despenalización - ahora existe la oportunidad de explorar el potencial del *Cannabis* como una fuente de nuevas terapias.

[0003] Los dos receptores principales implicados en el sistema endocannabinoide son los receptores cannabinoides 1 y 2 (CB1 y CB2, respectivamente). Tanto CB1 como CB2 pertenecen a la clase de receptores transmembrana del receptor acoplado a la proteína G (GPCR).

[0004] El THC es el componente psicotrópico principal de *Cannabis*, sus principales efectos farmacológicos incluyen analgesia, relajación muscular, antiemesis, estimulación del apetito y psicoactividad. El THC imita la acción de los ligandos del receptor de cannabinoides endógenos. El THC es un agonista parcial de los receptores CB1, que se expresan principalmente en el sistema nervioso central, que incluye dentro del cerebro. Además, debido a su eficacia psicotrópica bien documentada, se sabe que el THC puede atravesar la barrera hematoencefálica cuando se administra en una variedad de formas, que incluye la inhalación y la dosificación oral.

[0005] El CBD es el cannabinoide no psicotrópico presente principal en la planta de *Cannabis sativa*, que en algunos casos constituye hasta el 40 por ciento de su extracto en dependencia de la técnica de extracción. Tanto los estudios en animales como en humanos sugieren que la farmacocinética y la farmacodinámica del CBD son muy complejas. El CBD parece operar en los receptores endocannabinoides CB1 y CB2 dentro del sistema endocannabinoide (ECS), lo que estimula indirectamente la señalización de cannabinoides endógenos (anandamida) al suprimir la amida hidrolasa de ácido graso (FAAH), la enzima que descompone la anandamida. De manera importante, esto permite que permanezca más anandamida en los receptores, lo que provoca efectos ansiolíticos y antidepresivos. Esta propiedad agonista indirecta en los receptores cannabinoides también puede explicar su perfil de seguridad prometedor. Además, se ha demostrado que el CBD también actúa sobre los receptores de vainilloides, adenosina y serotonina, lo que explica su amplio espectro de propiedades terapéuticas potenciales en modelos animales y humanos, que incluye acciones ansiolíticas, antidepresivas, neuroprotectoras, antiinflamatorias e inmunomoduladoras.

[0006] Existe evidencia de que el THC y el CBD, usados en combinación, actúan de forma sinérgica en el tratamiento de algunas indicaciones, como para maximizar la respuesta analgésica. Se ha demostrado que el CBD antagoniza algunos de los efectos indeseables del THC, que incluye la intoxicación, la sedación y la taquicardia, mientras que contribuye propiedades analgésicas, antieméticas y anticancerígenas.

[0007] Si bien cada vez hay más datos preclínicos que muestran la plausibilidad del uso de cannabinoides en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (PTSD), la investigación es fragmentaria y se mantiene limitada. Sin embargo, están en marcha ensayos controlados aleatorios mediante el uso de THC, CBD y THC + CBD (NCT02759185 y NCT02517424) y los estudios en animales han proporcionado datos neurobiológicos y experimentales que han sugerido que el CBD y el THC + CBD pueden modular la memoria del miedo en el PTSD y pueden tener efectos positivos agudos sobre la ansiedad (Loflin y otros, Current Opinion in Psychology, 2017, 14: 78-83).

[0008] En consecuencia, existe una necesidad continua de proporcionar composiciones farmacéuticas alternativas que comprendan THC y CBD, que incluye aquellas que puedan usarse en el tratamiento de trastornos mentales, tales como trastorno de estrés postraumático y ansiedad.

Sumario

[0009] Los inventores creen que los pacientes que sufren de trastorno de estrés postraumático y/o ansiedad pueden ser tratados con una composición farmacéutica que comprende Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) y una fracción de terpenos obtenida por extracción de una planta de *Cannabis*.

[0010] En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende THC, CBD y una fracción de terpenos obtenida por extracción de una planta de *Cannabis*.

[0011] En otro aspecto, se proporciona un método para tratar el PTSD y/o la ansiedad, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la invención. En algunas modalidades, el método comprende la administración de una cantidad efectiva de un extracto de *Cannabis* que comprende THC como cannabinoide principal y una fracción de terpenos y administra un extracto de *Cannabis* que comprende CBD como cannabinoide principal y una fracción de terpeno.

[0012] En un aspecto adicional, se proporciona un kit de partes que comprende en partes separadas (a) una composición farmacéutica que comprende THC y una fracción de terpeno, y (b) una composición farmacéutica que comprende CBD y una fracción de terpeno.

[0013] En aún otro aspecto, se proporciona el uso de uno o más de (a) un extracto de *Cannabis*, (b) THC y (c) CBD en la fabricación de un medicamento para tratar el PTSD y/o la

ansiedad, en donde el medicamento comprende THC, CBD y una fracción de terpeno.

Definiciones

[0014] El término "cannabinoides" como se usa en la presente descripción se refiere a cualquier compuesto que se haya aislado de una planta de *Cannabis* o creado sintéticamente que tiene actividad que involucra el sistema endocannabinoides. El término se usa para describir el compuesto relevante en sí mismo, independientemente de su fuente.

[0015] El término "fracción de cannabinoides" se usa para describir la combinación de compuestos cannabinoides presentes en el extracto de *Cannabis*.

[0016] El término "terpenos" o "terpenoides" como se usa en la presente descripción se refiere a una clase de moléculas de hidrocarburo, que a menudo proporcionan un olor único. Los terpenos se derivan de unidades de isopreno, que tiene la fórmula molecular C_5H_8 . La fórmula molecular básica de los terpenos son múltiplos de la unidad de isopreno, es decir, $(C_5H_8)_n$, 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.

[0017] El término "fracción de terpenos" se usa para describir la combinación de compuestos terpénicos y terpenoides presentes en el extracto de *Cannabis*.

[0018] 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.

[0019] El término "administrar" se refiere a proporcionar la composición farmacéutica a un paciente que padece o está en riesgo de padecer la(s) enfermedad(es) o afección(es) a tratar o prevenir.

[0020] Por "cantidad efectiva" 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 de la enfermedad y/o condición especificada o uno de sus síntomas. Por lo tanto, la "cantidad efectiva" puede ser una "cantidad terapéuticamente efectiva". Por "cantidad terapéuticamente efectiva" se entiende una cantidad suficiente que cuando se administra al paciente se proporciona una cantidad del ingrediente activo para tratar la enfermedad o un síntoma de la enfermedad.

[0021] Como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto claramente lo

indique de cualquier otra manera. Así, por ejemplo, una referencia a "un excipiente" puede incluir una pluralidad de excipientes, y una referencia a "un sujeto" puede ser una referencia a uno o más sujetos, etcétera.

[0022] El término "(s)" que sigue a un sustantivo contempla la forma singular o plural, o ambas.

[0023] El término "y/o" puede significar "y" u "o".

[0024] A menos que el contexto lo requiera de cualquier otra manera, todos los porcentajes referidos en la presente descripción son porcentajes en peso de la composición.

[0025] Se describen y/o reivindican diversas características de la invención con referencia a un valor o intervalo de valores. Estos valores están destinados a relacionarse con los resultados de las diversas técnicas de medición apropiadas y, por lo tanto, deben interpretarse como que incluyen un margen de error inherente a cualquier técnica de medición en particular. Algunos de los valores referidos en la presente descripción se denotan con el término "aproximadamente" para explicar, al menos en parte, esta variabilidad. El término "aproximadamente", cuando se usa para describir un valor, significa preferentemente una cantidad dentro de $\pm 25\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$ o $\pm 0.1\%$ de ese valor.

[0026] El término "que comprende" como se usa en esta descripción significa "que consiste al menos en parte de". Cuando se interpretan las declaraciones en esta descripción que incluyen ese término, todas las características, prefaciadas por ese término en cada declaración, necesitan estar presentes pero pueden estar presentes, además, otras características. Los términos relacionados como "comprender" y "comprendido" deben interpretarse de la misma manera.

[0027] Antes de describir la presente invención en detalle, debe entenderse que esta invención no se limita a composiciones farmacéuticas, métodos de producción o tratamiento particularmente ejemplificados, los que, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en la presente descripción es solo para propósitos de describir modalidades particulares de la invención, y no pretende ser limitante.

[0028] Las invenciones descritas y reivindicadas en la presente descripción tienen muchos atributos y modalidades que incluyen, pero no se limitan a, las establecidas o descritas o referidas en esta sección Resumen, que no está destinada a ser integral. Las invenciones descritas y reivindicadas en la presente descripción no están limitadas por las características o modalidades identificadas en esta sección Resumen, que se incluyen solo para propósitos de ilustración y no de limitación.

[0029] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en la presente descripción, tanto supra como infra, se incorporan por este medio en la presente descripción como referencia en su totalidad. Sin embargo, las publicaciones mencionadas en la presente descripción

se citan con el propósito de describir y divulgar los protocolos y reactivos que se reportan en las publicaciones y que podrían usarse en relación con la invención. Nada debe interpretarse en la presente descripción como una admisión de que la invención no tiene derecho a preceder dicha descripción en virtud de una invención anterior.

[0030] En esta descripción, donde se ha hecho referencia a especificaciones de patentes, otros documentos externos u otras fuentes de información, generalmente se hace para el propósito de proporcionar un contexto para discutir las características de la invención. A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera, la referencia a dichos documentos externos no debe interpretarse como una admisión de que dichos documentos, o dichas fuentes de información, en cualquier jurisdicción, son una técnica anterior o forman parte del conocimiento general común en la técnica.

[0031] A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por el experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque cualquiera de los materiales y métodos similares o equivalentes a aquellos descritos en la presente descripción pueden usarse en la práctica o en la prueba de la presente invención, se describen los materiales y métodos preferidos.

Descripción de la(s) Modalidad(es)

[0032] La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende THC y CBD y una fracción de terpenos obtenida de la extracción de una planta de *Cannabis*. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden THC y la fracción de terpenos (que incluye aquellas sustancialmente libres de CBD) y composiciones farmacéuticas que comprenden CBD y la fracción de terpenos (que incluye las sustancialmente libres de THC).

[0033] Se cree que los efectos sinérgicos de la coadministración de THC y CBD juntos pueden mejorarse aún más (por ejemplo, de forma sinérgica) mediante la coadministración de una fracción de terpenos obtenida mediante extracción de una planta de *Cannabis*.

[0034] Las composiciones farmacéuticas que comprenden tanto THC como CBD pueden comprender THC y CBD en una relación de THC:CBD de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10. En algunas modalidades, la relación de THC:CBD estará equilibrada, por ejemplo, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, tal como aproximadamente 0.8:1 a aproximadamente 1.2:1 o aproximadamente 1:1.

[0035] Se pretende que la referencia a un intervalo de números divulgados en la presente descripción (por ejemplo, 1 a 10) también incorpore referencia a todos los números racionales dentro de ese intervalo (por ejemplo, 1, 1.1, 2, 3, 3.9, 4, 5, 6, 6.5, 7, 8, 9 y 10) y también cualquier intervalo de números racionales dentro de ese intervalo (por ejemplo, 2 a 8, 1.5 a 5.5 y 3.1 a 4.7) y,

por lo tanto, todos los subintervalos de todos los intervalos expresamente descritos en la presente descripción se describen expresamente por la presente. Estos son solo ejemplos de lo que se pretende específicamente y todas las combinaciones posibles de los valores numéricos entre el menor valor y el mayor valor enumerados, deben considerarse expresamente indicados en esta solicitud de manera similar.

[0036] La relación de THC a CBD puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, que incluyen cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y cromatografía líquida de ultra eficacia (UPLC).

[0037] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas que comprenden THC pueden comprender THC en una cantidad mínima de al menos aproximadamente 15 % en peso, por ejemplo, al menos aproximadamente 25 % en peso, aproximadamente 35 % en peso o aproximadamente 40 % en peso. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende THC en una cantidad máxima de hasta aproximadamente 85 % en peso, aproximadamente 80 % en peso, aproximadamente 75 % en peso, aproximadamente 70 % en peso, aproximadamente 65 % en peso, aproximadamente 60 % en peso, aproximadamente 55 % en peso, aproximadamente 50 % en peso, aproximadamente 45 % en peso, aproximadamente 40 % en peso, aproximadamente 35 % en peso, aproximadamente 30 % en peso, aproximadamente 25 % en peso o aproximadamente 20 % en peso. Se apreciará que la cantidad de THC puede estar dentro del intervalo de cualquiera de estas cantidades mínimas a cualquiera de estas cantidades máximas. Se contemplan todas las combinaciones de estas cantidades mínimas y máximas. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende THC en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 85 % en peso, aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 75 % en peso o aproximadamente 40 % en peso a aproximadamente 60 % en peso.

[0038] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas que comprenden CBD pueden comprender CBD en una cantidad mínima de al menos aproximadamente 15 % en peso, por ejemplo, al menos aproximadamente 25 % en peso, aproximadamente 35 % en peso o aproximadamente 40 % en peso. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende CBD en una cantidad máxima de hasta aproximadamente 60 % en peso, aproximadamente 55 % en peso, aproximadamente 50 % en peso, aproximadamente 45 % en peso, aproximadamente 40 % en peso, aproximadamente 35 % en peso, aproximadamente 30 % en peso, aproximadamente 25 % en peso o aproximadamente 20 % en peso. Se apreciará que la cantidad de CBD puede estar dentro del intervalo de cualquiera de estas cantidades mínimas a cualquiera de estas cantidades máximas. Se contemplan todas las combinaciones de estas cantidades mínimas y máximas. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende CBD en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso a

aproximadamente 60 % en peso, aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 55 % en peso o aproximadamente 40 % en peso a aproximadamente 55 % en peso.

[0039] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende THC en una cantidad total mínima de al menos aproximadamente 30 % en peso, por ejemplo, al menos aproximadamente 35 % en peso, aproximadamente 40 % en peso, aproximadamente 45 % en peso, aproximadamente 50 % en peso, aproximadamente 55 % en peso, aproximadamente 60 % en peso, aproximadamente 65 % en peso, aproximadamente 70 % en peso, aproximadamente 75 % en peso, aproximadamente 80 % en peso, aproximadamente 85 % en peso, aproximadamente 90 % en peso, aproximadamente 95 % en peso o aproximadamente 99 % en peso. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende THC y CBD en una cantidad total máxima de hasta aproximadamente 99 % en peso, por ejemplo, hasta aproximadamente 95 % en peso, aproximadamente 90 % en peso, aproximadamente 85 % en peso, aproximadamente 80 % en peso, aproximadamente 70 % en peso, aproximadamente 60 % en peso, aproximadamente 50 % en peso, aproximadamente 40 % en peso, aproximadamente 30 % en peso, aproximadamente 20 % en peso o aproximadamente 15 % en peso. Se apreciará que la cantidad total de CBD y THC puede estar dentro del intervalo de cualquiera de estas cantidades mínimas a cualquiera de estas cantidades máximas. Se contemplan todas las combinaciones de estas cantidades mínimas y máximas. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende CBD y THC en una cantidad de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 99 % en peso.

[0040] Las referencias al THC y CBD (y cualquier otro producto natural, que incluye cannabinoides, terpenos y terpenoides) usadas en la presente descripción incluyen el compuesto relevante y sus sales y/o solvatos (que incluye hidratos) farmacéuticamente aceptables.

[0041] El THC y el CBD pueden combinarse a partir de formas purificadas de los compuestos, que pueden purificarse después de la extracción de una fuente natural o producirse sintéticamente o semisintéticamente. Se contempla cualquier medio conocido en la técnica para producir formas purificadas de CBD y/o THC.

[0042] En algunas modalidades, la fracción de terpenos y al menos una porción del THC y CBD de la composición farmacéutica se proporcionan en forma de un extracto de *Cannabis*. A este extracto puede agregarse THC o CBD purificado para lograr la relación de cannabinoides deseada, o dos o más extractos de *Cannabis* pueden combinarse para lograr la relación de cannabinoides deseada. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende una mezcla de dos o más extractos de *Cannabis* que comprenden THC, CBD y una fracción de terpenos. Típicamente, los dos o más extractos proporcionan diferentes relaciones de cannabinoides. Por lo tanto, los extractos combinados de *Cannabis* pueden obtenerse de diferentes variedades de *Cannabis*, de diferentes partes de la misma variedad de *Cannabis* u obtenerse mediante el uso de diferentes condiciones/técnicas de extracción.

[0043] Las plantas de *Cannabis* producen una amplia serie de metabolitos secundarios, ue incluye cannabinoides, terpenos y terpenoides, esteroides, triglicéridos, alcanos, escualenos, tocoferoles, carotenoides y alcaloides. La mezcla de estos metabolitos secundarios varía en dependencia de varios factores, que incluye la variedad de *Cannabis*, la parte de la planta de *Cannabis* extraída, el método de extracción, el procesamiento del extracto y la estación.

[0044] Existen varias variedades de la planta de *Cannabis*, que se han descrito en dos convenciones de denominación diferentes. Una de estas convenciones identifica tres especies diferentes de la planta de *Cannabis*, específicamente *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, que incluye: *Cannabis sativa* ssp. *sativa* y ssp. *indica*. Como se usa en la presente descripción, el término “*Cannabis*” se refiere a todas y cada una de las variedades de esta planta.

[0045] 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 contiene compuestos cannabinoides, terpénicos y terpenoides. Los extractos pueden formarse de una hoja, semilla, tricoma, flor, kif, migajas, brote, tallo o una de sus combinaciones. La parte de la planta de *Cannabis* puede usarse fresca o seca antes de la extracción. Se contemplan todos los medios conocidos para secar el material vegetal. En algunas modalidades, el extracto se forma mediante el contacto de cualquier parte de la planta de *Cannabis* con un solvente extractor. 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 orgánico polar (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 (por ejemplo, al vacío). 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, al pasar el extracto a través de papel de filtro o un tamiz fino (por ejemplo, un tamiz con tamaños de poros de 5µm).

[0046] En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* se forma mediante la aplicación de calor y/o presión al material vegetal. Típicamente, en estas modalidades, no se requiere un solvente extractor.

[0047] 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, pueden ser compuestos purificados obtenidos a partir de otros extractos de *Cannabis*, o pueden añadirse mediante la mezcla de dos o más extractos de *Cannabis*.

[0048] La fracción de cannabinoides representa típicamente la mayoría de los compuestos presentes en el extracto de *Cannabis*.

[0049] En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* puede comprender aproximadamente 35 % a aproximadamente 95 % en peso de cannabinoides, por ejemplo, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 45 % a aproximadamente 70 % o aproximadamente 45 % a aproximadamente 55 % en peso del extracto de *Cannabis*. En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* comprende aproximadamente 5 % a aproximadamente 65 % en peso de no cannabinoides, por ejemplo, aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 % o aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % en peso del extracto de no cannabinoides.

[0050] La fracción de cannabinoides de un extracto de *Cannabis* puede comprender un cannabinoide principal (o principal). Como se usa en la presente descripción, el término "cannabinoide principal" se refiere al cannabinoide presente en un extracto de *Cannabis* en la concentración más alta. Típicamente, el cannabinoide principal puede ser Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) o cannabidiol (CBD). El cannabinoide principal puede estar presente en el extracto de *Cannabis* en una cantidad de al menos aproximadamente 0.1 %, aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1.5 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2.5 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 3.5 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 % o aproximadamente 55 % en peso del extracto de *Canabis*. En consecuencia, cuando el THC es el cannabinoide principal, el extracto de *Cannabis* puede comprender al menos aproximadamente 0.1 %, aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1.5 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2.5 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 3.5 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 4.5 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 % o aproximadamente 55 % en peso de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), por ejemplo, aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 97 %, aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 20 %, o aproximadamente 50 a aproximadamente 90 % en peso de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC). Cuando el CBD es el cannabinoide principal, el extracto de *Cannabis* puede comprender al menos aproximadamente 0.1 %, aproximadamente 0.5

%, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1.5 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2.5 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 3.5 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 % o aproximadamente 60 % en peso de CBD, por ejemplo, aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 97 %, aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 10 %, o aproximadamente 50 a aproximadamente 90 % en peso de CBD.

[0051] Además del cannabinoide principal, el extracto de *Cannabis* puede comprender además un cannabinoide secundario. Como se usa en la presente descripción, el término "cannabinoide secundario" se refiere al cannabinoide presente en un extracto de *Cannabis* en la segunda concentración más alta. Por lo tanto, el cannabinoide secundario está presente en el extracto de *Cannabis* en una cantidad menor que el cannabinoide principal. En algunas modalidades en las que el cannabinoide principal es THC, el cannabinoide secundario puede ser CBD. En algunas modalidades en las que el cannabinoide principal es CBD, el cannabinoide secundario puede ser THC. El cannabinoide secundario puede estar presente en el extracto de *Cannabis* en una cantidad de al menos aproximadamente 0.001 % en peso, por ejemplo, al menos aproximadamente 0.005 %, 0.01 %, 0.05 %, 0.1 %, 0.5 %, 1 %, 1.5 % o 2 % en peso del extracto. El cannabinoide secundario puede estar presente en una cantidad máxima menor que la cantidad del cannabinoide principal, tal como hasta aproximadamente el 10 %, por ejemplo, hasta aproximadamente el 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 % en peso del extracto. Se apreciará que la cantidad de cannabinoide secundario puede estar dentro del intervalo de cualquiera de estas cantidades mínimas a cualquiera de estas cantidades máximas.

[0052] En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* está enriquecido en uno u otro de CBD o THC. Se ha demostrado que los endocannabinoides (es decir, cannabinoides de origen natural), que incluyen el THC y el CBD, interactúan con una clase de receptores acoplados a la proteína G (GPCR) llamados los "receptores cannabinoides", por ejemplo, los receptores CB1 o CB2. Sin embargo, los compuestos cannabinoides relacionados estructuralmente pueden tener una actividad muy diferente. A pesar de estas diferencias de actividad, la presente invención se basa en la actividad de la combinación de THC, CBD y la fracción de terpenos.

[0053] En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* puede comprender al menos aproximadamente 0.001 % en peso de THC y/o CBD, por ejemplo, de aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 99.999 % en peso de THC y/o CBD, al menos aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 20 % en peso de THC y/o CBD, aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20 % en peso de THC y/o CBD, aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 15 % en peso de THC y/o CBD.

[0054] En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* puede comprender THC y CBD en un peso combinado de al menos aproximadamente 1 % en peso, por ejemplo, al menos aproximadamente 5 % en peso. En algunas modalidades, la cantidad combinada de CBD y THC puede ser del 1-20 %, del 1-15 %, del 6-11 % o del 50-90 % en peso de la composición farmacéutica. La relación de THC a CBD puede ser de aproximadamente 100:0 a aproximadamente 0:100, aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100, aproximadamente 80:1 a aproximadamente 1:80, aproximadamente 60:1 a aproximadamente 1:60, aproximadamente 40:1, aproximadamente 1:40 o aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1:20. En algunas modalidades, la relación de THC a CBD puede equilibrarse, por ejemplo, en una relación de THC:CBD de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2 o aproximadamente 1:1. La relación de THC:CBD puede expresarse como un número único mediante la división de la cantidad de THC por la cantidad de CBD presente. En consecuencia, la relación de THC:CBD en las composiciones farmacéuticas puede ser 0.001, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.45, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3 o superior. En algunas modalidades, la relación de THC:CBD en un extracto de *Cannabis* puede estar entre cualquiera de estos valores, por ejemplo, de 0.001 a 3, de 0.2 a 3 o de 0.4 a 2.6.

[0055] Pueden obtenerse modalidades de la composición farmacéutica que comprenden una cantidad equilibrada de THC y CBD, por ejemplo, al añadir CBD a un extracto de *Cannabis* que contiene THC como cannabinoide principal, al añadir THC a un extracto de *Cannabis* que contiene CBD como cannabinoide principal, o mediante la combinación de un extracto de *Cannabis* que comprende THC como cannabinoide principal con un extracto de *Cannabis* que comprende CBD como cannabinoide principal.

[0056] Pueden obtenerse modalidades de la composición farmacéutica enriquecidas en uno u otro de THC o CBD, por ejemplo, al añadir THC o CBD purificado o sintético a un extracto de *Cannabis*, para obtener la cantidad deseada de THC o CBD o la relación deseada de THC a CBD.

[0057] Típicamente, el extracto de *Cannabis* también puede comprender otros cannabinoides además del THC y/o CBD, como cualquiera de los cannabinoides identificados previamente en plantas de *Cannabis*. 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: 9780199662685). Los cannabinoides que se han identificado en plantas de *Cannabis* incluyen: Cannabigerol (E)-CBG-C5, cannabigerol monometiléter (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 monometiléter (E)CBGAM-C5 A y ácido cannabigerovarínico A (E)-CBGVAC3A; (±)-Cannabicromeno CBC-C5, ácido (±)-cannabicroménico A CBCA-C5 A, (±)-Cannabivaricromeno, (±)-Cannabicromevarina CBCV-C3, ácido (±)-Cannabicromevarínico A CBCVA-C3 A; (±)-Cannabidiol CBD-C5, monometiléter de

cannabidiol CBDMC5, Cannabidiol-C4 CBD-C4, (-)-Cannabidivarina CBDVC3, Cannabidiolcol CBD-Cl, ácido cannabidiólico CBDA-C5, ácido cannabidivarínico CBDVA-C3; Cannabinodiol CBNDC5, Cannabinodivarina CBND-C3; Δ^9 -Tetrahidrocannabinol Δ^9 -THC-C5, Δ^9 -Tetrahidrocannabinol-C4 Δ^9 -THCC4, Δ^9 -Tetrahidrocannabivarina Δ^9 -THCV-C3, Δ^9 -Tetrahidrocannabinolcol 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 -Tetrahidrocannabivarínico A Δ^9 -THCVA-C3 A, ácido Δ^9 -Tetrahidrocannabinolcol 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 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, metiléter de cannabinol CBNM-C5, (-)-(9R,10R)-trans-cannabitril (-)-trans-CBT-C5, (+)-(9S,10S)-Cannabitril (+)-trans-CBT-C5, ($\pm$)-(9R,10S/9S,10R)—; Cannabitril ($\pm$)-cis-CBT-C5, (-)-(9R,10R)-trans-10-O-etil-cannabitril (-)-trans-CBT-OEt-C5, ($\pm$)-(9R,10R/9S,10S)-Cannabitril-C3 ($\pm$)-trans-CBT-C3, 8,9-Dihidroxi- Δ^{6a} (10a)-tetrahidrocannabinol 8,9-Di-OH-CBT-C5, ácido cannabidiólico A éster de cannabitril CBDA-C5 9-OH-CBT-C5 éster, (-)-(6aR,9S,10S,10aR)-9,10-Dihidroxi-hexahidrocannabinol, Cannabiripsol, Cannabiripsol-C5, (-)-6a,7,10a-Trihidroxi- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (-)-Cannabitetrol, 10-Oxo- Δ^{6a} (10a)-tetrahidrocannabinol OTHC); (5aS,6S,9R,9aR)-Cannabielsoína CBE-C5, (5aS,6S,9R,9aR)-C3-Cannabielsoína CBE-C3, ácido (5aS,6S,9R,9aR)-Cannabielsoico A CBEA-C5 A, Ácido (5aS,6S,9R,9aR)-Cannabielsoico B CBEA-C5 B; ácido (5aS,6S,9R,9aR)-C3-Cannabielsoico B CBEA-C3 B, Cannabiglendol-C3 OH-iso-HHCV-C3, Deshidrocannabifurán DCBF-C5, Cannabifurán CBF-C5, (-)- Δ^7 -trans-(1R,3R,6R)-Isotetrahidrocannabinol, ($\pm$)- Δ^7 -1,2-cis-(1R,3R,6S/1S,3S,6R)-Isotetrahidrocannabivarina, (-)- Δ^7 -trans-(1R,3R,6R)-Isotetrahidrocannabivarina; ($\pm$)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabiciól CBL-C5, Ácido ($\pm$)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-cannabiciólico A CBLA-C5 A, ($\pm$)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-cannabiciolvarina CBLV-C3; Cannabicitrán CBTC5; Cannabicromanona CBCN-C5, Cannabicromanona-C3 CBCN-C3 y Cannabicoumaronona CBCON-C5.

[0058] En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* incluye además uno o más de ácido Δ^9 -Tetrahidrocannabinólico (THCA), Δ^9 -Tetrahidrocannabivarina (THCV), (-)-Cannabidivarina (CBDV), Cannabinodiol (CBN) y Cannabigerol (CBG). Cada uno de estos cannabinoides puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 40 % en peso del extracto de *Cannabis*. Típicamente, los otros cannabinoides están presentes en cantidades menores que el cannabinoide principal o, si está presente, el(los) cannabinoide(s) secundario(s).

[0059] En algunas modalidades, ciertos cannabinoides pueden estar ausentes o presentes en cantidades no detectables (por ejemplo, menos de aproximadamente 0.001 % en peso del analito). En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* puede excluir uno o más de los siguientes cannabinoides: Ácido Δ^9 -Tetrahidrocannabinólico (THCA), Δ^9 -Tetrahidrocannabivarina (THCV),

Ácido cannabidiólico (CBDA), Cannabinodiol (CBN), (-)-Cannabidivarina (CBDV), Cannabigerol (CBG) y Cannabicromanona (CBC).

[0060] Los extractos de *Cannabis* pueden comprender además una fracción no cannabinoide. La fracción no cannabinoide puede incluir una fracción de terpenos. En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* puede comprender una fracción de terpenos en una cantidad de menos de aproximadamente 50 % en peso, por ejemplo, menos de aproximadamente 45 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 2 % o aproximadamente 1 % en peso del extracto. En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* puede comprender compuestos terpénicos y terpenoides en una cantidad de al menos aproximadamente 0.001 % en peso del extracto, por ejemplo, al menos aproximadamente 0.005 %, aproximadamente 0.01 %, aproximadamente 0.05 %, aproximadamente 0.1 %, aproximadamente 0.2 %, aproximadamente 0.25 %, aproximadamente 0.3 %, aproximadamente 0.35 %, aproximadamente 0.4 %, aproximadamente 0.45 %, aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 % o más del peso total del extracto. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 50 % en peso de compuestos terpénicos y terpenoides, por ejemplo, aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 50 % en peso, aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 10 % en peso, aproximadamente 0.01 % en peso a aproximadamente 6 % en peso o aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5 % en peso de la composición farmacéutica.

[0061] Típicamente, la fracción de terpenos 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 terpenos como del peso de la fracción de terpenos con relación a los otros componentes. Por ejemplo, una flor de *Cannabis* puede comprender aproximadamente 20 % en peso de cannabinoides y aproximadamente 3 % en peso de terpenos. Seguido de la extracción y concentración (es decir, la eliminación del solvente extractor), la fracción de cannabinoides puede aumentar a aproximadamente 50-90 % en peso y la fracción de terpenos puede ascender a aproximadamente 0.1-6 % en peso del extracto de *Cannabis*. Este escenario típico muestra que los cannabinoides se concentran cuando se elimina el solvente extractor, la cantidad relativa de la fracción de terpenos se reduce, probablemente debido a la volatilidad de muchos de los terpenos/terpenoides presentes en la fracción de terpenos. Por lo tanto, el perfil de la fracción de terpenos presente en el extracto de *Cannabis* es significativamente diferente del perfil de la fracción de terpenos que existe en la Naturaleza.

[0062] La eficacia de una composición farmacéutica puede mejorarse cuando la fracción de terpenos tiene un cierto perfil, es decir, una cierta proporción de terpenos/terpenoides particulares están presentes 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 terpenos puede mejorar la tolerancia del paciente a la terapia con cannabinoides.

[0063] También se ha identificado una variedad de terpenos y terpenoides en los extractos de *Cannabis*, que incluye 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), $\alpha\alpha$ -cadineno, canfeno, canfor, cis-carveol, cariofileno (β -cariofileno), $\alpha\alpha$ -humuleno ($\alpha\alpha$ -cariofileno), γ -cadineno, Δ -3-careno, óxido de cariofileno, 1,8-cineol, citral A, citral B, cinnameldehído, $\alpha\alpha$ -copaeno (aglaieno), γ -curcumeno, β -cimeno, p-cimeno, β -elemeno, γ -elemeno, decadienoato de etilo, etil maltol, propionato de etilo, etilvanilina, eucaliptol, $\alpha\alpha$ -eudesmol, β -eudesmol, γ -eudesmol, eugenol, cis- β -farneseno ((Z)- β -farneseno), trans- $\alpha\alpha$ -farneseno, trans- β -farneseno, trans- γ -bisaboleno, fenchona, fenchol (norbomanol, β -fenchol), geraniol, $\alpha\alpha$ -guaieno, guaiol, gurjeneno, 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), $\alpha\alpha$ -longipineno, mentol, γ -muuroleno, mirceno (β -mirceno), nerolidol, trans-nerolidol, nerol, β -ocimeno (cis-ocimeno), acetato de octilo, $\alpha\alpha$ -felandreno, fitol, $\alpha\alpha$ -pineno (2-pineno), β -pineno, pulegona, sabineno, hidrato de cis-sabineno (cis-tujanol), β -selineno, $\alpha\alpha$ -selineno, γ -terpineno, terpinoleno (isoterpino), terpineol ($\alpha\alpha$ -terpineol), terpineol-4-ol, $\alpha\alpha$ -terpineno (terpileno), $\alpha\alpha$ -tujeno (origaneno), vanilina, viridifloreno (ledeno) y $\alpha\alpha$ -ilange. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende uno o más de estos terpenos y/o terpenoides.

[0064] En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* puede comprender uno o más de: d-limoneno, α -pineno, β -cariofileno, linalool, β -mirceno, p-cimeno, gurjuneno, un nerolidol (por ejemplo, nerolidol 1 y/o 2), α -terpineno, α -felandreno, canfeno, terpinoleno, 1,8-cineol, γ -terpineno, guaiol, β -ocimeno, β -pineno, γ -cadineno, óxido de cariofileno y β -farneseno. Por ejemplo, el extracto *Cannabis* puede comprender uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de estos terpenos/terpenoides. Cada uno de estos terpenoides puede estar ausente o puede estar presente en una cantidad en el intervalo de 0.001 % al 50 % en peso de la fracción de terpenos.

[0065] En algunas modalidades, la fracción de terpenos comprende al menos uno de d-limoneno, α -pineno, β -cariofileno, linalool, β -mirceno, p-cimeno, gurjuneno y un nerolidol, especialmente al menos dos, al menos tres o al menos cuatro de estos terpenos/terpenoides.

[0066] En algunas modalidades, la fracción de terpenos comprende al menos uno de d-limoneno, α -pineno, β -cariofileno y linalool, especialmente al menos dos, al menos tres o al menos cuatro de estos terpenos/terpenoides.

[0067] En algunas modalidades, la fracción de terpenos puede comprender una de las siguientes combinaciones: d-limoneno y α -pineno; d-limoneno y β -cariofileno; d-limoneno y linalool; α -pineno y β -cariofileno; α -pineno y linalool; β -cariofileno y linalool, d-limoneno, α -pineno y β -cariofileno; d-limoneno, α -pineno y linalool; d-limoneno, β -cariofileno y linalool; α -pineno, β -cariofileno y linalool; y d-limoneno, α -pineno, β -cariofileno y linalool.

[0068] En algunas modalidades, terpenos o terpenoides específicos pueden estar ausentes o presentes en cantidades no detectables (por ejemplo, menos de aproximadamente 0.001 % en peso del analito).

[0069] La identidad y las cantidades de terpenos y/o terpenoides obtenidos por extracción de una planta de *Cannabis* puede determinarse mediante métodos conocidos en la técnica, que incluye la cromatografía de gases (GC). Típicamente, el perfil de una fracción de cannabinoides y una fracción de terpenos de un extracto de *Cannabis* se determina por separado mediante el uso de diferentes técnicas analíticas.

[0070] La composición farmacéutica comprende THC, CBD y una fracción de terpenos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica consiste en un extracto de *Cannabis* y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como un portador. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un extracto de *Cannabis* al que se le ha añadido uno o más de THC, CBD, terpenos y/o terpenoides. La adición de compuestos puede ser para compensar variaciones naturales en las cantidades relativas de ciertos compuestos que se expresan en la planta de *Cannabis* o puede ser para mejorar la actividad de uno o más compuestos cannabinoides, terpénicos o terpenoides presentes en el extracto o para proporcionar la cantidad deseada del compuesto que se añade. Pueden añadirse terpenos y/o terpenoides para ajustar su contenido en la composición farmacéutica para compensar la pérdida durante un proceso de extracción o para proporcionar un contenido de terpeno/terpenoide no natural deseado en la composición farmacéutica. Los compuestos añadidos pueden ser versiones sintéticas de los compuestos deseados, pueden ser compuestos purificados obtenidos a partir de otros extractos de *Cannabis* o extractos de otras plantas, o pueden añadirse mediante la mezcla de dos o más extractos de *Cannabis*.

[0071] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El excipiente puede ser un portador, diluyente, adyuvante u otro excipiente, o cualquier combinación de los mismos, y son “farmacéuticamente

aceptables” lo que significa que son compatibles con los otros ingredientes de la composición farmacéutica y no son perjudiciales para un paciente durante o después de la administración. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse, por ejemplo, mediante el empleo de vehículos o diluyentes convencionales sólidos o líquidos, así como también aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica (Ver, por ejemplo, Remington: La Ciencia y Práctica de la Farmacia, 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 excipiente puede ser no natural (por ejemplo, producido sintéticamente).

[0072] Las composición farmacéutica incluye aquellas adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (que incluye oromucosal, tales como bucal y sublingual), vaginal o parenteral (que incluye intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación.

[0073] Los ingredientes de la composición farmacéutica puede ponerse en la forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas, y en tal forma pueden emplearse como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas o jeringas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elíxires o cápsulas rellenas con el mismo, todo para uso oral, en la forma de supositorios para administración rectal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (que incluye subcutáneo).

[0074] Tales composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin ingrediente(s) activo(s) adicional(es), y tales formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosis diaria que pretende emplearse.

[0075] Para preparar las composiciones farmacéuticas descritas 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.

[0076] 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. Las

tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden usarse como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

[0077] Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de propilenglicol en agua o aceites tales como aceites vegetales. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral pueden formularse como soluciones en una solución acuosa de polietilenglicol. Se prefieren las preparaciones líquidas para las modalidades que implican la administración sublingual o bucal.

[0078] En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula para la administración sublingual o bucal. Típicamente, una composición farmacéutica sublingual o bucal es un líquido; sin embargo, puede emplearse cualquier otra forma de dosificación adecuada conocida en la técnica, que incluye aerosoles, pastillas, grageas, películas, espumas, pastas y comprimidos solubles.

[0079] Las composiciones farmacéuticas en formas líquidas estériles incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires estériles. El(los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) suspenderse en un portador farmacéuticamente aceptable, tales como agua estéril, solvente orgánico estéril o una mezcla de ambos.

[0080] Otras preparaciones en forma líquida incluyen aquellas 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.

[0081] Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para la 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 añadido. Las composiciones farmacéuticas 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.

[0082] 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.

[0083] 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.

[0084] Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable pueden suministrarse mediante cualquier ruta apropiada que incluye la inyección intravenosa, intramuscular, intracerebral, intratecal, epidural o infusión.

[0085] Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación de los ingredientes activos en la cantidad requerida en el portador apropiado con diversos ingredientes diferentes como aquellos enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de la esterilización. Generalmente, 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 aquellos 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.

[0086] Para la administración oral, el(los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares.

[0087] La cantidad de ingrediente(s) activo(s) en una composición farmacéutica terapéuticamente útil debería ser suficiente para que se obtenga una dosificación adecuada. En consecuencia, el ingrediente(s) activo(s) se proporciona(n) preferiblemente en una cantidad efectiva.

[0088] 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.

[0089] 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(los) ingrediente(s) activo(s), 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) ingrediente(s) activo(s) puede(n) incorporarse en preparaciones y formulaciones de liberación sostenida, que incluyen las que permiten el suministro específico del péptido activo a regiones específicas del intestino.

[0090] Las soluciones acuosas adecuadas pueden prepararse mediante la disolución del ingrediente(s) activo(s) en agua y la adición de agentes colorantes, saborizantes, estabilizadores, y espesantes adecuados como se desee. Las suspensiones acuosas pueden fabricarse mediante la dispersión del ingrediente(s) activo(s) finamente dividido en agua con material viscoso, como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión bien conocidos.

[0091] 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.

[0092] También se incluyen las preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan, brevemente antes del uso, en preparaciones de forma líquida para la administración oral y/o sublingual. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del ingrediente(s) activo(s), colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

[0093] Para la administración tópica a la epidermis, el(los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) 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.

[0094] Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca (por ejemplo,

administración sublingual) incluyen cualquier formulación líquida descrita en la presente descripción, preferentemente formulaciones líquidas con una viscosidad adecuada para la administración mediante un gotero o jeringa; pastillas que comprenden el(los) ingrediente(s) activo(s) en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el(los) ingrediente(s) activo(s) en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el(los) ingrediente(s) activo(s) en un portador líquido adecuado.

[0095] Para la administración en la cavidad nasal, las soluciones o suspensiones pueden aplicarse 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.

[0096] En el caso de un aerosol, esto puede lograrse, por ejemplo, por medio de un pulverizador de atomización dosificadora. Para tales aerosoles, el(los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) encapsularse con ciclodextrinas o formularse con otros agentes que se espera que mejoren la administración y retención en la mucosa nasal.

[0097] La administración al tracto respiratorio también puede lograrse por medio de una formulación en aerosol en la cual el(los) ingrediente(s) activo(s) se proporciona(n) en un empaque presurizado con un propulsor adecuado como un clorofluorocarbono (CFC) por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

[0098] El aerosol convenientemente también puede contener un surfactante. La dosis de fármaco puede controlarse mediante la provisión de una válvula dosificadora.

[0099] Alternativamente el(los) ingrediente(s) activo(s) pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del ingrediente(s) activo(s) en una base de polvo adecuada como lactosa, almidón, derivados de almidón como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). La composición farmacéutica en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o empaques tipo burbuja a partir de los cuales el polvo puede administrarse por medio de un inhalador.

[0100] En formulaciones destinadas para la administración al tracto respiratorio, que incluye las formulaciones intranasales, la composición farmacéutica puede tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de 5 a 10 micras o menos. Tal tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo mediante micronización.

[0101] Cuando se desee, pueden emplearse las formulaciones adaptadas para proporcionar la

liberación sostenida del ingrediente(s) activo(s).

[0102] Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del ingrediente(s) activo(s). La forma de dosis unitaria puede ser una preparación empaquetada, el paquete que contiene cantidades discretas de la preparación, tales como tabletas, cápsulas, y polvos empacados en viales o ampollas. También, la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula, tableta, sobre, o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas en la forma empaquetada.

[0103] Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral también se pueden proporcionar en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria como se usa en la presente descripción se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el paciente a tratar; cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el excipiente farmacéutico requerido. La especificación de las formas de dosificación unitarias están determinadas y directamente en dependencia de (a) las características únicas del ingrediente(s) activo(s) y el efecto terapéutico particular a alcanzar, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la composición de tal ingrediente(s) activo(s) para el tratamiento de pacientes vivos que tienen una afección de una enfermedad, en la que la salud corporal está deteriorada.

[0104] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un ingrediente activo adicional. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un ingrediente activo adicional en lugar de un cannabinoide y/o terpeno. Puede usarse cualquier ingrediente activo adicional adecuado siempre y cuando la actividad del ingrediente activo, el THC, el CBD y la fracción de terpenos no disminuya cuando se combinan. En algunas modalidades, el ingrediente activo adicional es un fármaco contra la ansiedad o un fármaco adecuado para tratar el PTSD. En algunas modalidades, el fármaco contra la ansiedad se selecciona de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina, un antidepresivo, una benzodiazepina, un betabloqueante, buspirona o un inhibidor de monoaminoxidasa. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina adecuados incluyen citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina adecuados incluyen duloxetina y venlafaxina. Los antidepresivos adecuados incluyen amitriptilina, imipramina, nortriptilina, duloxetina, hidroxizina, prometazina, carisoprodol, tripeleminamina y clomipramina. Las Benzodiazepinas adecuadas incluyen alprazolam, clordiazepóxido, diazepam y lorazepam. Los betabloqueantes adecuados incluyen atenolol y propranolol. Los inhibidores de monoaminoxidasa incluyen isocarboxazida, fenelina, selegilina y tranilcipromina.

[0105] La práctica de la presente invención emplea, a menos que se indique de otra forma, técnicas farmacéuticas, veterinarias y médicas convencionales dentro del conocimiento de la técnica. Tales técnicas se conocen bien por el experto en la materia y se explican completamente en la bibliografía.

Métodos de tratamiento

[0106] La presente invención proporciona un método para tratar el trastorno de estrés postraumático (PTSD) y/o la ansiedad, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de una o más composiciones farmacéuticas de la invención. En algunas modalidades, el método comprende tratar el PTSD y/o la ansiedad mediada por el sistema endocannabinoide, o la actividad de cualquiera de los receptores endocannabinoides, ue incluye CB1 y CB2.

[0107] Los tratamientos actuales para la ansiedad y el PTSD se superponen, con antidepresivos a menudo recetados en casos graves junto con asesoramiento o psicoterapia, tal como terapia cognitiva, terapia de exposición o desensibilización y reprocesamiento del movimiento ocular.

[0108] En algunas modalidades, la terapia se administra en combinación con otro fármaco adecuado para tratar el PTSD y/o la ansiedad o en combinación con asesoramiento o psicoterapia tal como terapia cognitiva, terapia de exposición o desensibilización y reprocesamiento del movimiento ocular.

[0109] Los síntomas y la gravedad del PTSD pueden diagnosticarse mediante la administración de un cuestionario. También puede usarse la terminación subsecuente del mismo cuestionario para monitorear la efectividad de una terapia. Entre los cuestionarios adecuados para el PTSD y sus síntomas se incluyen el examen de detección de PTSD de atención primaria para DSM-5 (PC-PTSD-5), SPAN, SPRINT y el cuestionario de detección de traumas (TSQ).

[0110] El método puede comprender administrar más de una composición farmacéutica de la presente invención al paciente que necesite de la misma. Por ejemplo, en algunas circunstancias, se prefiere administrar al paciente una composición farmacéutica con alto contenido de THC y una composición farmacéutica con alto contenido de CBD. Las composiciones farmacéuticas con alto contenido de THC (por ejemplo, composiciones farmacéuticas ricas en THC) incluyen aquellas que carecen de cualquier contenido medible de CBD o comprenden THC en una relación de al menos aproximadamente 2:1 con relación al CBD, por ejemplo, aproximadamente 2.5:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 o 10:1 THC:CBD. Las composiciones farmacéuticas con alto contenido de CBD (por ejemplo, composiciones farmacéuticas ricas en CBD) incluyen aquellas que carecen de cualquier contenido medible de THC o son aquellas que comprenden CBD en una relación de al menos aproximadamente 2:1 con relación al THC, por ejemplo, aproximadamente 2.5:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 o 10:1 de CBD:THC.

[0111] En algunas modalidades, el método comprende administrar un extracto de *Cannabis* que comprende THC como cannabinoide principal y una fracción de terpenos y administrar un extracto de *Cannabis* que comprende CBD como cannabinoide principal y una fracción de terpenos. La fracción de terpenos en cada uno de estos extractos de *Cannabis* pueden ser iguales o diferentes en términos de cantidad e identidad. Estos dos extractos de *Cannabis* pueden administrarse de forma simultánea, separada o consecutiva con las composiciones farmacéuticas de la invención. Por simultáneamente se entiende que cada uno de los extractos *Cannabis* se administran al mismo tiempo opcionalmente en la misma composición farmacéutica. Por separado se entiende que el extracto *Cannabis* se administra al mismo tiempo en diferentes composiciones farmacéuticas y opcionalmente por diferentes vías de administración. Por consecutivamente se entiende que cada una de las composiciones farmacéuticas y el otro ingrediente activo se administran por separado y pueden ser en momentos diferentes. Típicamente, cuando la composición farmacéutica y el otro ingrediente activo se administran consecutivamente, estos se administran dentro de 24 horas, o dentro de 12, 8, 6, 5 o 4 horas entre sí. Típicamente, el extracto de *Cannabis* que comprende THC como cannabinoide principal y el extracto de *Cannabis* que comprende CBD como cannabinoide principal se administran consecutivamente. La administración del extracto de *Cannabis* que comprende THC como cannabinoide principal puede ocurrir antes de un período de sueño del sujeto (por ejemplo, al atardecer o por la noche). La administración del extracto de *Cannabis* que comprende CBD como cannabinoide principal puede ocurrir seguido de un período de sueño del sujeto (por ejemplo, por la mañana).

[0112] En algunas modalidades, el método comprende además una etapa de administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende THC y una fracción de terpenos al paciente para controlar los síntomas episódicos. La composición farmacéutica puede estar sustancialmente libre de CBD o comprender THC y CBD en una relación de THC:CBD de al menos 2:1, por ejemplo, al menos aproximadamente 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 10:1 o superior. En algunas modalidades, la composición farmacéutica para controlar los síntomas episódicos presenta una relación de THC: CBD de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1 o de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 10:1. La composición farmacéutica para controlar los síntomas episódicos puede administrarse por vía oral o vía inhalación.

[0113] También se proporciona un agente ansiolítico que comprende THC, CBD y una fracción de terpenos. El agente ansiolítico puede comprender cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción en una cantidad efectiva para tratar la ansiedad y/o el PTSD en un sujeto que necesite de las mismas. Por lo tanto, el agente ansiolítico puede comprender una cantidad terapéuticamente efectiva de THC, CBD y la fracción de terpenos.

Ejemplo(s)

[0114] La invención se describirá adicionalmente por medio de ejemplo(s) no limitante(s). 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 - Preparación de la formulación oral

[0115] Las cápsulas orales se prepararon a partir de extractos de *Cannabis* obtenidos por extracción de una planta de *Cannabis* con etanol, seguido de la eliminación del solvente extractor por calentamiento *al vacío*. Esto dio como resultado un gránulo sólido, el que se dividió en cápsulas que tenían la constitución descrita en la Tabla 1.

Tabla 1. Cápsulas biodisponibles por vía oral

Ingrediente	Cantidad por cápsula
THC ¹	50 mg
CBD ¹	50 mg
Excipiente(s)	cs 150 mg

Notas: (1) El THC y el CBD se obtienen de la extracción de una planta de *Cannabis* y cada cannabinoide comprende hasta aproximadamente el 6 % en peso de una fracción de terpenos del proceso de extracción.

Ejemplo 2 - Preparación de la formulación oromucosal

[0116] La composición líquida que comprende 10 mg/ml de THC 10 mg/ml de CBD se preparará a partir de extractos de *Cannabis* obtenidos por extracción de una planta de *Cannabis* con etanol, seguido de la eliminación del solvente extractor por calentamiento *al vacío*. El extracto se solubilizó en aceite de oliva. Si se requiere, pueden añadirse a la composición THC y/o CBD o uno o más terpenos/terpenoides para proporcionar la dosis deseada.

[0117] La composición se empaquetó en jeringas precargadas que contienen las dosis deseadas.

Ejemplo 3 - Preparación de la formulación sublingual

[0118] Se preparó una formulación sublingual a partir de extractos de *Cannabis* obtenidos por extracción de una planta de *Cannabis* con etanol. El extracto se concentró mediante la eliminación del etanol. El extracto concentrado resultante se diluyó con aceite de girasol para dar una composición que comprende 20 mg/ml de THC, 2 mg/ml de CBN y 1 mg/ml de CBD.

Ejemplo 4 - Efectividad de la formulación de Cannabis medicinal sobre la ansiedad

[0119] Veinticuatro (24) participantes entre las edades de 25 y 70 años con ansiedad o trastorno de estrés postraumático se inscribieron en un estudio a doble ciegas, aleatorizado y controlado con placebo. El estudio se realizó durante 9 a 12 meses.

[0120] Los participantes se distribuyen aleatoriamente en grupos de fármaco o placebo y se les administran las dosis de la composición del Ejemplo 2 en jeringas precargadas para su

administración sublingual.

[0121] Entre otros criterios de valoración, este estudio proporciona datos que apoyan el uso de la terapia con cannabinoides para tratar el PTSD y/o la ansiedad. Esto se evalúa durante las revisiones anteriores al comienzo del ensayo y en las semanas 2 y 4 del estudio. Estas revisiones incluyen:

- Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés (DASS)
- Examen de PTSD de Atención Primaria para DSM-5 (PC-PTSD-5)
- Calidad de Vida (Q-Les-Q)
- Índice de Gravedad del Insomnio (ISI)
- Escala de Ajuste Social y Laboral (WSAS)

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica que comprende Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y una fracción de terpenos obtenida por extracción de una planta de *Canabis*.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación de THC:CBD es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la relación de THC:CBD es de 2:1 o más.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la relación de THC:CBD es de 1:2 o más.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el THC está presente en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 85 % en peso.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el THC está presente en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 40 % en peso.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, en donde el CBD está presente en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 60 % en peso.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el CBD está presente en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 40 % en peso.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición está enriquecida en uno u otro de THC o CBD.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la cantidad total de THC y CBD está presente en el intervalo de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 99 % en peso.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la fracción de terpenos está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la fracción de terpenos comprende uno o más de: d-limoneno, α -pineno, β -cariofileno, linalool, β -mirceno, p-cimeno, gurjuneno, un nerolidol, α -terpineno, α -

fellandreno, canfeno, terpinoleno, 1,8-cineol, γ -terpineno, guaíol, β -ocimeno, β -pineno, γ -cadineno, óxido de cariofileno y β -farneseno.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 en donde la fracción de terpenos comprende uno o más de: d-limoneno, α -pineno, β -cariofileno, linalool, β -mirceno, p-cimeno, gurguneno y un nerolidol.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde la fracción de terpenos comprende uno o más de: d-limoneno, α -pineno, β -cariofileno y linalool.
15. Un método para tratar el trastorno de estrés postraumático (PTSD) y/o la ansiedad, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
16. El método de la reivindicación 15, que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende THC y una fracción de terpenos por separado a una composición farmacéutica que comprende CBD y una fracción de terpenos.
17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la composición farmacéutica que comprende el THC y la fracción de terpenos se administra dentro de las 24 horas antes o después de la composición farmacéutica que comprende CBD y la fracción de terpenos.
18. El método de acuerdo con la reivindicación 16 o la reivindicación 17, en donde la composición farmacéutica que comprende THC y una fracción de terpenos se administra en un período anterior al sueño.
19. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en donde la composición farmacéutica que comprende CBD y una fracción de terpenos se administra en un período seguido al sueño.
20. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, que comprende además administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende THC y CBD en una relación de THC:CBD de 2:1 o más para controlar los síntomas episódicos del PTSD y/o la ansiedad.
21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la composición farmacéutica se administra por vía oral o por inhalación.

22. Un kit de partes que comprende en partes separadas (a) una composición farmacéutica que comprende THC y una fracción de terpenos y (b) una composición farmacéutica que comprende CBD y una fracción de terpenos.
23. Uso de uno o más de (a) un extracto de *Cannabis*, (b) THC y (c) CBD en la fabricación de un medicamento para tratar el PTSD y/o la ansiedad, en donde el medicamento comprende THC, CBD y una fracción de terpenos.

Resumen

La invención se relación con una composición farmacéutica que comprende Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y una fracción de terpenos obtenida por extracción de una planta de *Cannabis* y su uso en el tratamiento de la ansiedad y/o el trastorno de estrés postraumático (PTSD).