

# CANNABIS MEDICINAL, MÁS QUE UNA ENCRUCIJADA LEGAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

---

DIANA C. RIVEROS\* Y LAURA E. GONZÁLEZ-VALENZUELA\*\*

## RESUMEN

En el presente artículo profundizaremos en los principales hallazgos que evidencian el potencial de diferentes compuestos cannabinoides como fármacos antiepilépticos y el estado actual de la legislación vigente en cuanto a lo concerniente a la utilización y cultivo de la planta de *cannabis* en Colombia, con miras a vislumbrar los retos que enfrenta la investigación y producción de fármacos antiepilépticos derivados de *cannabis* en nuestro país. Adicionalmente abordaremos temas como los retos que actualmente tiene la legalización de este tipo de fármacos derivados de *cannabis* en nuestro país. Ciertamente creemos que el avance en este campo no solo es cuestión del marco jurídico vigente sino también de su oportuna divulgación y el trabajo mancomunado del desarrollo industrial y entidades gubernamentales para el establecimiento claro de la normativa requerida para desarrollar y comercializar medicamentos derivados de *cannabis* en Colombia.

*Palabras clave:* Epilepsia; *Cannabinoides*; Evidencia científica; Desarrollo industrial; Marco legal; Derechos del obtentor.

\* Doctora en Ciencias-Química, de la Universidad de los Andes. Con amplia experiencia en investigación y desarrollo de productos enfocados en la minimización de impactos ambientales producidos por procesos industriales. Interés en áreas de Investigación y Desarrollo para la industria farmacéutica, alimentos, textil, química y de hidrocarburos. Bogotá DC. (Colombia). Contacto: d.riverossantoya@gmail.com. Fecha de recepción: 29 de octubre de 2019. Fecha de aceptación: 6 de noviembre de 2019. Para citar el artículo: RIVEROS, DIANA C. y GONZÁLEZ-VALENZUELA, LAURA E. *Cannabis medicinal, más que una encrucijada legal para el tratamiento de la epilepsia. Revista La Propiedad Inmaterial* n.º 28, Universidad Externado de Colombia, julio-diciembre 2019, pp. 259-272. DOI: <https://doi.org/10.18601/16571959.n28.09>

\*\* Bióloga y Microbióloga de la Universidad de los Andes. Especialista en Patentes Cavalier Abogados. Bogotá DC. (Colombia). Contacto: le.gonzalez2075@uniandes.edu.co.

MEDICINAL CANNABIS, MORE THAN A LEGAL CROSSROAD  
FOR THE TREATMENT OF EPILEPSY

ABSTRACT

In this article we will delve into the main findings that demonstrate the potential of different *cannabinoid* compounds serving as antiepileptic drugs and the current legislation regarding the use and cultivation of the cannabis plant in Colombia, seeking to expose the challenges faced by the research and production fields of *cannabis*-derived antiepileptic drugs in our country. Additionally, we will address the challenges that the legalization of *cannabis*-derived drugs has in our country. We certainly believe that the progress in this field is not only related to the current legal framework but also to its timely socialization and the joint work of industrial development and government entities for the clear establishment of the regulations required to develop and market *cannabis*-derived drugs in Colombia.

*Keywords:* Epilepsy; *Cannabinoids*; Scientific Evidence; Industrial Development; Legal Framework; Plant Breeder's Rights.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una condición médica que genera consecuencias neurológicas, cognitivas, psicológicas y sociales sobre quienes la padecen. Si bien su prevalencia en países desarrollados no genera un impacto significativo en salud pública, en países en vía de desarrollo como Colombia la prevalencia de esta enfermedad aumenta hasta casi 12.7 casos por 1.000 habitantes, lo cual lo vuelve de interés en salud pública debido a su alto costo de tratamiento e impacto sobre la población económicamente activa. Actualmente, el foco de investigación para el tratamiento de esta enfermedad se ha dirigido a fármacos de origen natural con eficacia para el manejo y control de los síntomas, buscando además minimizar los efectos adversos a los que comúnmente se enfrentan los pacientes que reciben tratamientos antiepilépticos. Particularmente, compuestos derivados de la planta de *cannabis* se han convertido en el foco de interés de diferentes grupos de investigación a nivel mundial para el desarrollo de fármacos antiepilépticos, donde el *tetrahidrocannabinol* (THC) y el *cannabidiol* (CBD), se pueden utilizar como los *cannabinoides* que han evidenciado tener propiedades anticonvulsivantes (antiepilépticas) más promisorias. En el presente artículo profundizaremos en los principales hallazgos que evidencian el potencial de diferentes compuestos *cannabinoides* como fármacos antiepilépticos y el estado actual de la legislación vigente en cuanto a lo concerniente a la utilización y cultivo de la planta de *cannabis* en Colombia, con miras a vislumbrar los retos que enfrenta la investigación y producción de fármacos antiepilépticos derivados de *cannabis* en nuestro país.

## ANTECEDENTES DE LA EPILEPSIA

La epilepsia es una condición médica definida como la predisposición a generar crisis epilépticas, que conllevan consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales<sup>1</sup>. En países desarrollados alcanza una prevalencia estimada de alrededor de 5.8 casos por cada 1.000 habitantes y, algunas condiciones propias de los países en desarrollo hacen que esta prevalencia aumenta hasta casi 12.7 casos por cada 1.000 habitantes<sup>2</sup>, generando un impacto en la salud pública en países de bajos ingresos como Colombia.

Además de ser una enfermedad discapacitante, costosa y con impacto en la población económicamente activa, en la actualidad no hay fármacos dirigidos a la etiología de la enfermedad y el tratamiento se limita al control de los síntomas presentados por el paciente, es decir, al control de las crisis epilépticas y a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El manejo inicial de la epilepsia se limitó al uso de 4 fármacos antiepilépticos hasta los años 80. A partir del año 2000, el avance tecnológico ha permitido generar más de 30 moléculas diferentes con capacidad de controlar los síntomas; sin embargo, a pesar de esto solo en el 49,5% de los pacientes los síntomas se logran controlar luego de iniciar el tratamiento con un solo fármaco, 13,3% requieren al menos dos fármacos para el control de los episodios y un 3,7% adicional requieren tres fármacos para disminuir el impacto de las crisis<sup>3,4</sup>. Para el año 2010, la Liga internacional contra la epilepsia definió la *epilepsia farmacorresistente* como aquel paciente que no logra la libertad de crisis epilépticas, después de haber utilizado al menos dos tratamientos apropiados en monoterapia o politerapia<sup>5,6,7</sup>.

Debido a que el manejo de la epilepsia se dirige a minimizar los efectos secundarios, objetivo que no es posible alcanzar en un 30% de los pacientes, los investigadores se han propuesto encontrar técnicas alternativas que disminuyan la carga de la enfermedad. Actualmente, el foco en la investigación y desarrollo de fármacos antiepilépticos ha centrado su atención y esfuerzos en la búsqueda de

1 FISHER, RS.; ACEVEDO, C.; ARZIMANOGLU, A.; BOGACZ, A.; CROSS, JH. & ELGER, CE. *ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy*. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.

2 NGUGI, AK.; KARIUKI, SM.; BOTTOMLEY, C.; KLEINSCHMIDT, I.; SANDER, JW. & NEWTON, CR. *Incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis*. *Neurology*. 2011;77(10):1.005–1.012.

3 ESPINOSA, JC.; PARDO, CM.; MORENO, CM.; VERGARA, J.; HEDMONT, D. & SOBRINO, FE., *Demographic and social profile of epilepsy in a vulnerable low-income population in Bogotá, Colombia*. *Neurol (English Ed [Internet])*. 2016;31(8):528-534.

4 BRODIE, MJ.; BARRY, SJE. & BAMAGOUS, GA. *Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy*. *Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy*. 2012;1.548-1.554.

5 Abramovici, S. & Bagić, A. *Epidemiology of epilepsy*. 1st ed. Vol. 138, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V., 2016, pp. 159-171.

6 ESPINOSA, JC. y SOBRINO, FE. *Farmacorresistencia en epilepsia*. *Conceptos clínicos y neurobiológicos*. *Rev Neurol*. 2015;61(4), pp. 159-166.

7 KWAN, P.; ARZIMANOGLU, A.; BERG, AT.; BRODIE, MJ.; HAUSER, WA. & MATHERN, G. *Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. *Epilepsia*. 2010;51(6):1.069-1.077.

sustancias de origen natural que presenten efectos adversos mínimos y que sean eficaces en el manejo y control de la enfermedad.

## EL CANNABIS EN EL MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

Particularmente, la planta de *cannabis* ha sido utilizada para el tratamiento de la epilepsia varios siglos a.C., los primeros reportes de su uso tienen lugar en la cultura asiria y en la India como parte de la medicina ayurvédica, así como en la medicina árabe. Sin embargo, la regulación en torno al cultivo de esta planta data de 1936 a partir de la convención para la supresión del tráfico ilícito de drogas peligrosas (*Convention for the Suppression of the Illicit Traffic in Dangerous Drugs*) firmado en Ginebra. Este país se abanderaría ante el mundo por promover la prohibición de cualquier actividad en torno a esta planta, lo cual generó que diferentes prácticas terapéuticas que involucran el uso de derivados de cannabis entraran en desuso. Fue hasta los años 70, cuando reaparecieron los primeros reportes de investigaciones enfocadas en evaluar las propiedades terapéuticas del *cannabis* o sus derivados en epilepsia, algunos de ellos desarrollados en Colorado (Estados Unidos) en el año 2013<sup>[8]</sup>, provocando así nuevamente el interés en esta área por parte de las casas farmacéuticas y las familias de pacientes con epilepsias de difícil control, que ven en este medicamento una alternativa<sup>9</sup>.

La planta de *cannabis* contiene más de 100 compuestos conocidos como cannabinoides. Entre estos el *tetrahidrocannabinol* (THC) y el *cannabidiol* (CBD) que tienen propiedades anticonvulsivantes. El THC tiene además propiedades psicoactivas, por lo que su uso como principio activo *no es recomendado para el manejo de pacientes con epilepsia*. De otro lado, el CBD no tiene dichos efectos psicoactivos en el individuo y tiene una baja tasa de desarrollo de tolerancia, por lo que se han propuesto productos enriquecidos con cannabidiol.

El CBD tiene propiedades anticonvulsivantes, antiinflamatorias y antitumorales<sup>10</sup>, los estudios con modelos murinos (roedores) muestran el efecto protector frente al desarrollo de epilepsia, en estos modelos la DE<sub>50</sub> (dosis efectiva 50) varía en una concentración de 10 a 40 mg/kg y no se asocia con deterioro motor o de comportamiento en los roedores. El mecanismo de acción de estos fármacos se da por la activación de blancos dentro del sistema *endocannabinoides* a través de los receptores CB1 y CB2; sin embargo, su afinidad es baja, por lo que se plantea la posibilidad de activación de redes neuronales más complejas que impiden que se libere glutamato (neurotransmisor excitatorio del cerebro que favorece la aparición y perpetúan las crisis convulsivas). Clínicamente se han realizado reportes de

8 DETYNIECKI, K., HIRSCH, L.J., *Cannabidiol for epilepsy : trying to see through the haze. Lancet Glob Heal.* 2016;4422(16), pp. 15-16.

9 RUSSO EB., *Epilepsy & Behavior Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore.* Epilepsy Behav, 2016.

10 REDDY, DS, Therapeutics E., *The Utility of Cannabidiol in the Treatment of Refractory Epilepsy.* 2016;(2).

casos y algunos ensayos clínicos están en curso, que muestran una reducción en la frecuencia de crisis motoras mensuales alrededor de un 37%, con efectos adversos reportados como somnolencia, disminución del apetito, diarrea y fatiga.

#### CANNABIS MEDICINAL, NORMATIVA ACTUAL Y ASPECTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Actualmente, la Convención Única de 1961, que regula a nivel internacional la manufactura y el tráfico ilícito de estupefacientes, establece que la planta de *cannabis* debe estar sujeta a medidas de fiscalización a fin de evitar el tráfico ilícito de narcóticos. Sin embargo, exceptúa de la aplicación de dichas medidas de fiscalización del cultivo y uso de *cannabis* con fines médicos y científicos.

Las instituciones gubernamentales colombianas, mediante el Decreto 613 del 2017, dieron los primeros pasos en materia de reglamentación de la Ley 1787 de 2016, mediante la creación de un marco regulatorio que permite el acceso seguro e informado al uso médico y científico del *cannabis* y sus derivados en el territorio nacional. En cuanto al manejo de la semilla de *cannabis*, el Decreto 631 de 2018, expedido por el Ministerio de Salud y Protección Social, establece que hasta el 31 de diciembre de 2018 toda semilla preexistente en el territorio colombiano que sea destinada únicamente a la siembra de la planta de *cannabis* podría ser registrada sin certificar el origen de la misma y sin requerir la presentación de determinadas fichas técnicas. Sin embargo, después de dicho plazo toda semilla que sea usada en el territorio colombiano para la obtención de plantas de *cannabis* psicoactivo y no psicoactivo deberá estar amparada en un registro válido ante el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), ya sea como productor, importador o comercializador de la semilla. Es de aclarar que para cualquiera de estos registros ante el ICA se requerirá, entre otros, la presentación de la ficha técnica del cultivar a ser usado como fuente semillera, la descripción del espacio y equipos de acondicionamiento a emplear para la producción y almacenamiento de los individuos de la especie, entre otros. Adicionalmente, quien desee tramitar dicho registro ante el ICA debe contar con el apoyo de un profesional versado en ciencias agronómicas, de manera que se certifique que quien solicita el registro cuenta con las capacidades y conocimientos necesarios para brindar una asistencia técnica adecuada para el control de las labores de producción y acondicionamiento del cultivar.

Así mismo, los obtentores interesados en el registro de sus cultivares a partir del 31 de diciembre de 2018 deben contar con una certificación de uso de suelo expedida por la autoridad competente, la cual deberá tramitarse ante el Ministerio de Salud y Protección Social en caso de que se desee cultivar plantas para la fabricación de productos derivados de *cannabis*, en donde además se deberá contar con la debida certificación del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) para la manufactura de productos terminados con destino al uso o consumo humano. Por el contrario, si se desea cultivar plantas de *cannabis*

psicoactivo o no psicoactivo u obtener y usar semillas de dicho cultivar, la licencia deberá tramitarse ante el Ministerio de Justicia y del Derecho.

Las licencias tramitadas serán adjudicadas de acuerdo con los cupos otorgados por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), la cual anualmente establece una cantidad máxima de hectáreas de plantas de *cannabis* que se le autoriza a sembrar a cada país. En Colombia, los productores a los cuales les sea autorizado tener áreas de cultivo menores a 0.5 hectáreas se consideran pequeños y medianos productores, los cuales tienen prelación en la asignación de cupos por parte de las autoridades encargadas de emitir dichas licencias. Igualmente, se establece una cantidad máxima en peso seco para la producción de derivados de *cannabis* psicoactivo que puede producir quien posee la licencia, sean estos aceites, resinas, tinturas, extractos y preparados obtenidos a partir de dicha planta cuyo contenido de THC sea igual o mayor al uno por ciento (1%) en peso seco.

Tras dos años consecutivos, y a pesar de no usar el cupo total asignado para nuestro país en 2017, Colombia se posiciona como uno de los países con la más alta asignación de hectáreas para el cultivo de la planta de *cannabis* y toneladas de producción de derivados de *cannabis* a nivel mundial, alcanzando 40.5 toneladas para su siembra legal en el país, lo cual equivale al 44% de la producción mundial.

Si bien Colombia se perfila como uno de los países con más amplio potencial para la explotación de la planta de *cannabis* y la producción de derivados de la misma, aún existen varios retos a superar para que los fármacos antiepilépticos sean una realidad en nuestro país para que las más de 450.000 personas que padecen de epilepsia, puedan acceder a fármacos derivados de *cannabinoides*<sup>11</sup>.

#### GENERALIDADES DE LA NORMATIVIDAD RELACIONADA CON EL CANNABIS MEDICINAL

En primer lugar, debemos resaltar que ya existe una normativa en Colombia para regular el uso médico y científico del *cannabis*; de hecho, nuestro país ha sido pionero en la región y es reconocido a nivel mundial en cuanto a este tema, tanto así que países como Cuba y Brasil han adoptado gran parte del marco legal establecido actualmente en el territorio nacional para basar sus propias regulaciones. Aunque existió un vacío jurídico por mucho tiempo y un gran número de investigaciones científicas se hicieron en la oscuridad, con acceso ilegal o irregular a la materia prima, al día de hoy Colombia cuenta con un marco jurídico que permite desarrollar las actividades relacionadas con el cultivo de la planta (Resolución 0577 del 2017) y la fabricación de derivados (Resolución 2892 de 2017). Teniendo en cuenta lo anterior, consideramos que los esfuerzos en este momento deben centrarse en la divulgación de las normas que están establecidas en el marco legal colombiano, a fin

11 CASTAÑO, J. y RODRÍGUEZ, DM. (2007, febrero 13), *Abecé sobre la epilepsia*, disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Epilepsia-mucho-mas-que-convulsiones.aspx>

de evitar la desinformación del tema sobre todo en campos como la investigación. Un ejemplo claro de lo anteriormente mencionado es que, para la investigación experimental en fase preclínica, el INVIMA ya cuenta con protocolos definidos que establecen los requisitos mínimos que deben cumplir este tipo de investigaciones<sup>12</sup>.

A la fecha existen ensayos *in-vitro*, modelización de *cannabinoides*, amplias fuentes de información que documentan su efecto en potenciales dianas biológicas, así como gran cantidad de investigaciones que no necesitan mucha materia prima para su desarrollo<sup>13,14,15,16</sup>. Adicionalmente, universidades nacionales ya han adelantado estudios en cuanto a técnicas de extracción, actividad y toxicología de *cannabinoides*. Sin embargo, actualmente la industria y el escenario comercial requieren un tipo de investigación en una estancia mayor (fase clínica) y para avanzar en este campo los retos están en el desarrollo industrial y en los altos estándares de calidad. En el presente escrito nos referimos a desarrollo industrial, como la capacidad técnica y operativa para desarrollar productos clínicos reproducibles, los cuales han pasado por la fase preclínica y se tiene conocimiento de sus propiedades farmacológicas, toxicológicas y farmacocinéticas; dichos productos pueden ser administrados en humanos y cuentan con un protocolo de producción aprobado por el INVIMA.

Particularmente para los pacientes con epilepsia, en Colombia debemos plantearnos interrogantes como: de qué depende el uso de medicamentos a base de CBD, así como qué factores afectan el acceso a medicamentos a base de CBD.

El uso de medicamentos con extractos de *cannabis* dependerá de la evidencia científica que exista.

Un ejemplo de esto es que en Europa ya se cuenta con el fármaco, comercializado con el nombre de Epidiolex®, el cual es a base de CBD, fabricado por GW Pharmaceuticals, una empresa farmacéutica británica. El comité de la Food and Drug Administration (FDA) norteamericano recomendó su aprobación para tratar dos formas de epilepsia farmacorresistente: el síndrome *Lennox-Gastaut* y el síndrome de *Dravet*, en las que la medicación anticonvulsiva convencional apenas logra reducir el número y la frecuencia de las crisis. Los pacientes afectados con estos síndromes suelen sufrir varias crisis diarias que ponen en riesgo su vida y comprometen gravemente su desarrollo físico e intelectual. El síndrome *Lennox-*

12 Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. *Cannabis Medicinal*, disponible en: <https://www.invima.gov.co/cannabis>

13 MONTGOMERY, MJ.; BROWN, AT.; MCKNIGHT, III, JC.; PIERCE, JA.; MACALUSO, CJ.; POTTER, IGG. & ARNETT, JE., *U.S. Patent Application n.º 16/212,526*, 2019.

14 SOBOLESKY, PM.; SMITH, BE.; HUBBARD, JA.; STONE, J.; MARCOTTE, TD.; GRELOTI, DJ.; GRANT, I. & FITZGERALD, RL. *Validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for analyzing cannabinoids in oral fluid*. *Clinica Chimica Acta*, 2019;491:30-38.

15 PEGORARO, CN.; NUTTER, D.; THEVENON, M. & RAMÍREZ, CL. *Chemical profiles of cannabis sativa medicinal oil using different extraction and concentration methods*. *Natural product research*, 2019, pp. 1-4.

16 ELKINS, AC.; DESEO, MA.; ROCHFORD, S.; EZERNIEKS, V. & SPANGENBERG, G. *Development of a validated method for the qualitative and quantitative analysis of cannabinoids in plant biomass and medicinal cannabis resin extracts obtained by super-critical fluid extraction*. *Journal of Chromatography B*, 2019;1109, 76-83.

*Gastaut* suele aparecer entre los 3 y 5 años de edad; y el síndrome de *Dravet* antes de cumplir 1 año<sup>17,18</sup>.

En cuanto a Colombia, el INVIMA aprobó la evidencia farmacológica presentada para este medicamento y la comercialización del mismo ahora depende únicamente de su registro sanitario el cual ya está en curso.

En el caso de tener un producto similar al Epidiolex® en Colombia, el cual cuente con estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad y maneje concentraciones de CBD en el rango avalado por el INVIMA, el requisito a seguir sería obtener el registro sanitario.

Es conocido en el ámbito legal y en los protocolos establecidos por el INVIMA, que para obtener un registro sanitario se deben garantizar altos estándares de calidad en la producción del fármaco. Es aquí cuando podemos decir que el acceso a los medicamentos a base de CBD dependerá del desarrollo industrial, porque solo cuando la industria logre hacer el desarrollo necesario para comercializar productos bajo registros sanitarios, es que los pacientes van a poder acceder a ellos. Si en Colombia no se llega a estos altos estándares de calidad en la producción, sería un riesgo considerable administrar a pacientes medicamentos que no cumplan con estos requisitos. Alinear la legislación, los avances científicos en fases preclínicas y clínicas y el desarrollo industrial es el reto conjunto que entidades como el Fondo Nacional de Estupefacientes se plantea en esta nueva etapa respecto de los productos a base de *cannabis*, lo que no solo depende del ámbito legal y científico sino también del avance industrial en nuestro país.

En segundo lugar, consideramos que aunque es necesario avanzar en la obtención de evidencia experimental que demuestre la eficacia de los fármacos a base de *cannabinoides* en pacientes epilépticos al cabo de tratamientos de larga duración, es decir, que se recoja evidencia robusta del efecto antiepiléptico de dichos compuestos a lo largo de años de tratamiento en humanos. También es necesario abordar este tema en términos de costo-efectividad para establecer si en realidad la terapia con medicamentos a base de *cannabis*, en diferentes tipos de epilepsias, resulta ser más eficiente que los tratamientos convencionales conocidos hasta el momento. Lo anterior debe hacerse con miras a establecer con evidencia contundente, qué línea de tratamiento debe tener el uso e implementación de este tipo de medicamentos, es decir, si se debe tomar como primera línea de tratamiento o solamente como tratamiento alternativo. Ciertamente creemos que el declarar a ciencia cierta el estatus de este tipo de medicamentos motivará y dirigirá la formulación de políticas públicas que financien y promuevan la investigación y producción de fármacos

17 LAUX, LC.; BEBIN, EM.; CHECKETTS, D.; CHEZ, M.; FLAMINI, R.; MARSH, E. D.; MILLER, I.; NICHOL, K.; PARCK, Y.; SELTZER, L.; SZAFIARSKI, JP.; THIELE EA. & WEINSTOCK, K. *Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatmentresistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results*. *Epilepsy research*, 2019;154;13-20.

18 BRUNKLAUS, A. *Dravet syndrome—Time to consider the burden beyond the disease*. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2019;23(3);344.

antiepilépticos derivados de *cannabinoides*, de manera que estos sean incluidos, por ejemplo, en las medicinas cubiertas por el Plan Obligatorio de Salud.

En tercer lugar, vale la pena resaltar que un fenómeno colateral debido al continuo crecimiento que ha tenido la industria del *cannabis* medicinal en Colombia y en América es la continua llegada de inversionistas a nuestro país con el fin de incursionar oportunamente para hacerse a un espacio en este competido campo, y en este sentido aparecen los derechos de propiedad industrial como las herramientas más favorables y estratégicas a las cuales acudir. En este sentido, llama la atención el tipo de regulación o la normativa actual que se viene presentando en materia de propiedad industrial y *cannabis* medicinal al momento de evaluar las solicitudes ante las oficinas de propiedad industrial, en virtud de evitar abusos por parte de terceros que pretenden obtener ventajas injustificadas y que no representen ningún beneficio en tratamientos de enfermedades complejas como la mencionada en el presente escrito. El pasado 2 de mayo del 2019, la oficina de marcas y patentes de EE.UU. (USPTO) publicó una guía dirigida a los examinadores de marcas<sup>19</sup> en relación con las solicitudes relacionadas con *cannabis*, con el fin de regular el trámite debido a las diferencias existentes entre aquellos Estados que han admitido el *cannabis* (medicinal y recreativo), y la regulación Federal basada en el CSA (Controlled Substances Act), la cual mantiene restricciones para producir, distribuir o comercializar ciertas sustancias controladas.

En principio, la regulación establece que al ser productos no autorizados para comercializar de acuerdo con el CSA, los registros debían ser negados por la oficina de marcas. En este sentido y a partir de la reciente directriz, la USPTO definió, al igual que en la producción de derivados de *cannabis* psicoactivo, un porcentaje máximo de THC (*tetrahydrocannabinol*) en peso seco. En teoría, en EE.UU se podrá aceptar un registro de marca siempre que se trate de productos aprobados por las autoridades sanitarias y el cual no supere un límite de 0,3% de THC en peso seco dentro de su composición. Lo anterior implica que toda solicitud de marca relacionada con *cannabis* en EE. UU. genera a su titular la obligación de declarar el porcentaje de THC que contiene el producto que saldrá al mercado; de lo contrario, no se aceptará el mismo.

En Colombia, aunque se ha evitado otorgar beneficios a solicitudes de registro de signos distintivos que pretenden apropiarse de expresiones genéricas como CBD, THC o *cannabis*, la Oficina de Marcas Colombiana (Superintendencia de Industria y Comercio) no cuenta con una regulación o control en la materia que permita tomar medidas más allá de las disposiciones de carácter genérico y descriptivo de la Decisión 486 de 2000, por lo que la decisión de otorgar o no un registro de marca a un tercero estará en manos únicamente del examinador. En este sentido,

<sup>19</sup> Examination Guide 1-19, *Examination of Marks for Cannabis and Cannabis-Related Goods and Services after Enactment of the 2018 Farm Bill* [PDF file], USPTO, EE.UU, 2019, disponible en: <https://www.uspto.gov/sites/default/files/documents/Exam%20Guide%201-19.pdf>

consideramos que es procedente que la SIC exija a los solicitantes de marcas relacionadas con *cannabis* acreditar la titularidad sobre las licencias existentes.

En el ámbito de las nuevas creaciones en Colombia, también se evidencia un aumento importante en el número de invenciones relacionadas con la industria del *cannabis*. De acuerdo con las estadísticas presentadas en bases de datos a nivel mundial, en Colombia en los últimos 10 años el número de solicitudes se ha incrementado en un 60%<sup>[20]</sup>. En cuanto a este particular, ciertamente creemos que la participación de los demás agentes del mercado es relevante debido a que estos agentes o empresarios nacionales pueden estar vigilantes y actuar oportunamente por medio de las acciones administrativas disponibles como lo es la oposición a solicitudes en trámite. Este tipo de acciones pueden ayudar a mitigar un poco el impacto de la ausencia de una normativa más restrictiva y alineada con el marco regulatorio en nuestro país, en especial para casos en los cuales se trata de tecnologías que no son novedosas y que pretenden extender los periodos de exclusividad como estrategia comercial.

#### DESARROLLOS VEGETALES: FITOMEJORAMIENTO DEL CANNABIS Y RETOS JURÍDICOS

Al igual que lo anteriormente mencionado, consideramos que garantizar un marco legal efectivo, así como un trámite eficiente, para obtener protección sobre los desarrollos vegetales derivados de procesos de fitomejoramiento de la planta de *cannabis* será una herramienta clave para promover la investigación y desarrollo de fármacos derivados de *cannabis*. Los procesos de fitomejoramiento son tan antiguos como la transición de la especie humana de sociedades cazadoras a recolectoras<sup>21</sup> y desde entonces el ser humano aprendió a seleccionar semillas para mejorar sus cultivos hasta obtener las variedades que hoy en día consumimos como alimentos.

La estrecha relación entre el hombre y las plantas es evidente también en la farmacología y uso clínico de compuestos derivados de plantas, en donde se estima que al menos el 50% de los medicamentos aprobados en poco más de las últimas tres décadas tiene origen vegetal ya sea directa o indirectamente<sup>22</sup>. En este sentido, es de esperar que la investigación en fitomejoramiento de plantas con alto potencial terapéutico, como el *cannabis*, aumente de manera exponencial en los próximos años, permitiendo obtener variedades con propiedades mejoradas de los compuestos activos de dicha planta.

20 PatBase Analytics Viewer (15 de noviembre, 2019), *Most Recent 17 years by families, Applications and Grants in Colombia*, disponible en: <https://www.patbase.com/analytics-Viewer/public/?chart=b3f3177d27dc7cbbc37f15c2ab2fdd6>.

21 Unión Internacional para la Protección de las Obtenciones Vegetales, 2011, *Simposio sobre el mejoramiento para el futuro*, disponible en: [https://www.upov.int/edocs/pubdocs/es/upov\\_pub\\_357\\_2.pdf](https://www.upov.int/edocs/pubdocs/es/upov_pub_357_2.pdf)

22 VEERESHAM C., *Natural products derived from plants as a source of drugs*. Journal of advanced pharmaceutical technology & research, 3(4), 200–201., 2012, DOI:10.4103/2231-4040.104709.

Este tipo de desarrollos pueden ser protegidos mediante el Derecho de propiedad intelectual, a fin de garantizar que la inversión requerida para obtener una nueva variedad vegetal sea redituable. Particularmente, en Colombia dicha protección es solicitada mediante el registro de la variedad vegetal desarrollada ante el ICA. Sin embargo, el registrar una variedad no confiere por sí mismo el derecho exclusivo de explotación a su obtentor, sino que, al igual que en el trámite de patentes, se debe evaluar que la variedad cumpla con ciertos criterios para ser reconocida como tal.

En este sentido, es necesario que la autoridad competente busque la continua actualización de los protocolos en vista de los cuales se evaluará la elegibilidad de nuevas variedades vegetales de *cannabis*. Lo anterior, considerando que los procesos de fitomejoramiento de los que será objeto esta planta profundizarán cada vez más en aspectos como fitoquímica, metabolómica y proteómica, y por lo tanto, se hace imperativo tener marcos de evaluación afines con las particularidades técnicas de los procesos de fitomejoramiento de vanguardia, para lograr evidenciar cambios a nivel molecular y genético.

En este sentido, el ICA deberá incurrir en grandes esfuerzos para actualizar dichos protocolos y, así mismo, disponer el recurso humano y tecnológico adecuado para manejar de manera eficiente un gran volumen de futuras solicitudes de derechos de obtentor para plantas de *cannabis*.

## CONCLUSIONES

Como conclusión principal de este artículo, debemos resaltar la importancia de conocer que Colombia ya cuenta con un marco jurídico que permite desarrollar las actividades relacionadas con el cultivo de la planta (Resolución 0577 del 2017) y la fabricación de derivados (Resolución 2892 de 2017). Los esfuerzos en este momento deben centrarse en la divulgación de las normas que están establecidas en el marco legal colombiano, a fin de evitar la desinformación del tema sobre todo en campos como la investigación. Sin embargo, también debe mencionarse que en campos como la protección y registro de desarrollos vegetales derivados de procesos de fitomejoramiento de la planta de *cannabis* y en campos de propiedad industrial como nuevas creaciones y registro de marcas, es necesario que la autoridad competente busque la continua actualización de los protocolos en vista de los cuales se evaluará la elegibilidad de nuevas variedades vegetales de *cannabis* y las solicitudes que deben o no contar con protección o registro marcario en Colombia.

Por otra parte, vale la pena resaltar que para pacientes que padezcan enfermedades tan complejas como la epilepsia, el uso de medicamentos con extractos de *cannabis* no solo dependerá de la evidencia científica que exista. El acceso a los medicamentos a base de CBD dependerá en gran medida al desarrollo industrial, porque solo cuando la industria logre hacer el desarrollo necesario para comercializar productos bajo registros sanitarios, es que los pacientes van a poder acceder a este tipo de medicamentos. Si en Colombia no se llega a altos estándares de calidad en

la producción, sería un riesgo considerable administrar a pacientes medicamentos que no cumplan con estos requisitos. Alinear la legislación, los avances científicos en fases preclínicas y clínicas y el desarrollo industrial es el reto conjunto que entidades como el Fondo Nacional de Estupefacientes se plantea en esta nueva etapa respecto de los productos a base de *cannabis*, lo que no solo depende del ámbito legal y científico sino también del avance industrial en nuestro país.

Así las cosas, Colombia debe seguir avanzando en el desarrollo e interpretación de un marco jurídico sólido para explotar este creciente sector de la economía global que no solo va a generar empleo en nuestro país, sino que también abre una puerta para el tratamiento de enfermedades tan complejas como la epilepsia. Por esta razón, no podemos dejar de lado la inversión en el desarrollo industrial, en aumentar los estándares de calidad de la producción de productos a base de CBD y otros aspectos tan relevantes que pasan desde una legislación clara a nivel de propiedad industrial en campos como nuevas creaciones y registro de marcas hasta la adecuada implementación de cátedras en las universidades que hablen acerca de la farmacología de estos medicamentos a la misma altura de cualquier otro tratamiento utilizado en este momento en el ámbito médico<sup>23</sup>.

Agradecimientos

MD. SP. Sandra V. Riveros. S - Residente de cuarto año de neurología,  
M. Sc. Adriana Durán – Abogada,  
Karol Alzate Londoño - B.A. en Historia y Literatura.

#### REFERENCIAS

- BRODIE, MJ.; BARRY, SJE. & BAMAGOUS, GA. *Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy* *Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy*. 2012;1.548-1.554.
- BRUNKLAUS, A. *Dravet syndrome—Time to consider the burden beyond the disease*. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2019;23(3);344.
- CASTAÑO, J. y RODRÍGUEZ, DM. (2007, febrero 13). *Abecé sobre la epilepsia*, disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Epilepsia-mucho-mas-que-convulsiones.aspx>
- DETYNIECKI, K., HIRSCH, LJ. *Cannabidiol for epilepsy : trying to see through the haze*. *Lancet Glob Heal*. 2016;4422(16), pp. 15-16.
- ELKINS, AC.; DESEO, MA.; ROCHFORD, S.; EZERNIEKS, V. & SPANGENBERG, G. *Development of a validated method for the qualitative and quantitative analysis of cannabinoids in plant biomass and medicinal cannabis resin extracts obtained by super-critical fluid extraction*. *Journal of Chromatography B*, 2019;1109, 76-83.

23 Unidad de Salud (11 de octubre de 2019). ‘Los médicos no están bien entrenados sobre el cannabis’: Jahan Marcu, *El Tiempo*, p. 12

- ESPINOSA, JC. y SOBRINO, FE. Farmacorresistencia en epilepsia. Conceptos clínicos y neurobiológicos. *Rev Neurol.* 2015;61(4), pp. 159-166.
- ESPINOSA, JC.; PARDO, CM.; MORENO, CM.; VERGARA, J.; HEDMONT, D. & SOBRINO, FE., *Demographic and social profile of epilepsy in a vulnerable low-income population in Bogotá, Colombia.* *Neurol (English Ed [Internet].* 2016;31(8):528-534.
- Examination Guide 1-19. (2019). Examination of Marks for Cannabis and Cannabis-Related Goods and Services after Enactment of the 2018 Farm Bill [PDF file],* USPTO, EE.UU., disponible en: <https://www.uspto.gov/sites/default/files/documents/Exam%20Guide%201-19.pdf>
- FISHER, RS.; ACEVEDO, C.; ARZIMANOGLU, A.; BOGACZ, A.; CROSS, JH. & ELGER, CE. *ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy.* *Epilepsia.* 2014;55(4):475–82.
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. *Cannabis Medicinal*, disponible en: <https://www.invima.gov.co/cannabis>
- KWAN, P.; ARZIMANOGLU, A.; BERG, AT.; BRODIE, MJ.; HAUSER, WA. & MATHERN, G. *Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies.* *Epilepsia.* 2010;51(6):1.069-1.077.
- LAUX, LC.; BEBIN, EM.; CHECKETTS, D.; CHEZ, M.; FLAMINI, R.; MARSH, E. D.; MILLER, I.; NICHOL, K.; PARCK, Y.; SELTZER, L.; SZAFIARSKI, JP.; THIELE EA. & WEINSTOCK, K. *Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatmentresistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results.* *Epilepsy research*, 2019;154;13-20.
- MONTGOMERY, MJ.; BROWN, AT.; MCKNIGHT, III, JC.; PIERCE, JA.; MACALUSO, CJ.; POTTER, IGG. & ARNETT, JE. (2019). *U.S. Patent Application n.º 16/212,526.*
- NGUGI, AK.; KARIUKI, SM.; BOTTOMLEY, C.; KLEINSCHMIDT, I.; SANDER, JW. & NEWTON, CR. *Incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis.* *Neurology.* 2011;77(10):1.005–1.012.
- PatBase Analytics Viewer (15 de noviembre, 2019). *Most Recent 17 years by families, Applications and Grants in Colombia*, disponible en: <https://www.patbase.com/analyticsViewer/public/?chart=b3f3177d27dc7ccbbc37f15c2ab2fdd6>.
- PEGORARO, CN.; NUTTER, D.; THEVENON, M. & RAMÍREZ, CL. *Chemical profiles of cannabis sativa medicinal oil using different extraction and concentration methods.* *Natural product research*, 2019, pp. 1-4.
- REDDY, DS, Therapeutics E. *The Utility of Cannabidiol in the Treatment of Refractory Epilepsy.* 2016;(2).
- RUSSO EB. *Epilepsy & Behavior Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore.* *Epilepsy Behav*, 2016.
- SOBOLESKY, PM.; SMITH, BE.; HUBBARD, JA.; STONE, J.; MARCOTTE, TD.; GRELOTTI, DJ.; GRANT, I. & FITZGERALD, RL. *Validation of a liquid chromatography-*

- tandem mass spectrometry method for analyzing cannabinoids in oral fluid.* Clinica Chimica Acta, 2019;491:30-38.
- Unidad de Salud (11 de octubre de 2019). 'Los médicos no están bien entrenados sobre el cannabis': Jahan Marcu, *El Tiempo*, p. 12.
- Unión Internacional para la Protección de las Obtenciones Vegetales (2011) *Seminario sobre el mejoramiento para el futuro*, disponible en: [https://www.upov.int/edocs/pubdocs/es/upov\\_pub\\_357\\_2.pdf](https://www.upov.int/edocs/pubdocs/es/upov_pub_357_2.pdf)
- VEERESHAM C. (2012). *Natural products derived from plants as a source of drugs.* Journal of advanced pharmaceutical technology & research, 3(4), 200–201. doi:10.4103/2231-4040.104709.