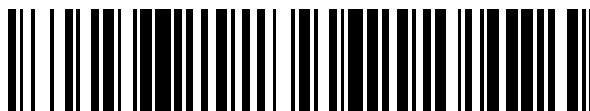


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 556**

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2003** **E 03703002 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014** **EP 1476145**

54 Título: **Uso de cannabidiol en el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia**

30 Prioridad:

19.02.2002 IL 14824402

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.05.2014

73 Titular/es:

**YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY
OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM
(100.0%)
HI TECH PARK, EDMOND J. SAFRA CAMPUS,
THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM,
GIVAT RAM, P.O. BOX 39135
91390 JERUSALEM, IL**

72 Inventor/es:

**MECHOULAM, RAPHAEL;
PARKER, LINDA y
BREUER, AVIVA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 461 556 T3

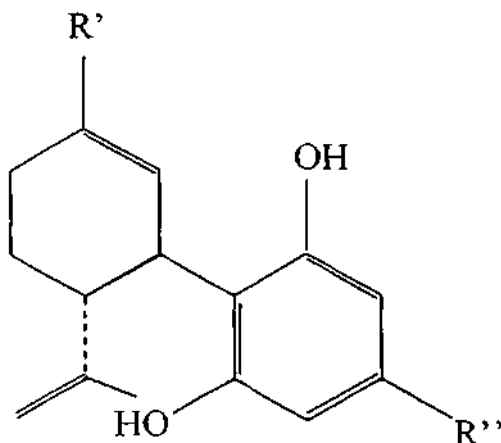
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Uso de cannabidiol en el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

5 La presente invención se refiere al uso de cannabidiol en el tratamiento de náuseas inducidas por quimioterapia.

Se sabe que los compuestos de cannabidiol de fórmula general I



10 donde R' representa CH₃, COOH o CH₂OH; y R'' representa

a. alquilo lineal o ramificado de 5 a 12 átomos de carbono;

15 b. un grupo -O-R''', donde R''' es alquilo lineal o ramificado de 5 a 9 átomos de carbono, o un alquilo lineal o ramificado sustituido en el átomo de carbono terminal con un grupo fenilo;

c. un grupo - (CH₂)_n-O-alquilo, donde n es un número entero de 1 a 7 y el grupo alquilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono, son agentes antiinflamatorios y tienen actividad analgésica, antiansiedad, anticonvulsiva, neuroprotectora, antipsicótica y anticáncer.

20 Existen muchos compuestos conocidos que están presentes en la marihuana que tienen actividad antináuseas y antivómitos. Sin embargo muchos de ellos son psicoactivos, lo que no se desea para este fin.

25 En la actualidad se ha encontrado que los compuestos de cannabidiol de fórmula general no son psicoactivos pero son muy útiles en el tratamiento de náuseas y de actividad antivómitos.

30 Por lo tanto, la presente invención consiste en el uso de compuestos de cannabidiol de fórmula general I en el tratamiento de actividad de náuseas y de vómitos. Los compuestos se usan en particular en el tratamiento de náuseas inducidas por quimioterapia.

El compuesto de cannabidiol de fórmula II y/o su homólogo DMH de fórmula III se pueden usar como tal. Además, se puede usar como parte de una preparación farmacéutica que se selecciona entre un comprimido, una cápsula, un gránulo, una suspensión en una solución, etc.

35 Dicha preparación farmacéutica puede comprender, además del principio activo, un excipiente seleccionado entre un vehículo, un agente disgregante, un lubricante, un estabilizante, un agente saborizante, un diluyente, otro compuesto farmacéutico eficaz, etc.

40 El diluyente puede ser una solución de cosolvente acuoso que comprende un cosolvente farmacéuticamente aceptable, una solución micelar preparada con tensioactivos y iónicos o no iónicos naturales o sintéticos, o una combinación de dicho cosolvente y dichas soluciones micelares, etc.

El vehículo puede consistir básicamente en una solución de etanol, un tensioactivo o agua, o básicamente de una emulsión que comprende triglicéridos, lecitina, glicerol, un emulsionante, un antioxidante, agua, etc.

45 La presente invención se describirá en lo sucesivo en el presente documento en detalle.

Las Figuras ilustran las siguientes reacciones:

Figura 1. Frecuencia media (+etm) de reacciones de rechazo condicionado provocado por una solución de sacarina emparejada con litio o con solución salina en el Experimento 1 cuando ratas se sometieron a ensayo 30 min después de una inyección de vehículo o cannabidiol (CBD). Los grupos variaron sobre la base del tratamiento previo con fármaco (CBD o Vehículo) administrado 30 min antes de una infusión intraoral de solución de sacarina durante el ensayo de acondicionamiento y el fármaco de acondicionamiento (Litio o Solución Salina) administrado después de la exposición a la sacarina.

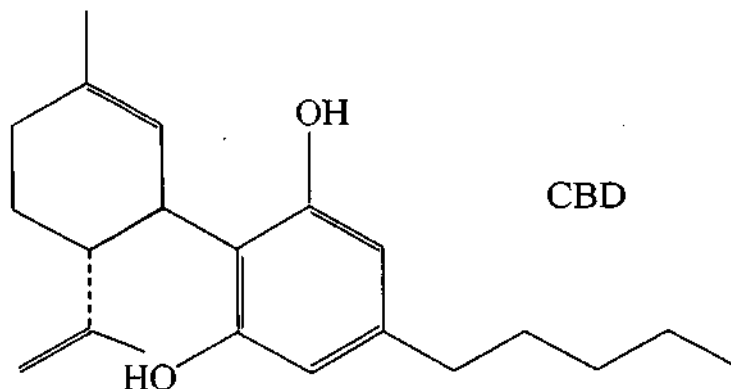
Figura 2. Frecuencia media (+etm) de reacciones de rechazo condicionado provocado por una solución de sacarina emparejada con litio o con solución salina en el Experimento 2 cuando el tratamiento previo y el fármaco de ensayo era cannabidiol y dimetilheptilo (CBD-DMH).

Figura 3. Volumen medio en ml (+etm) consumido de solución de sacarina emparejada con litio o emparejada con solución salina durante un ensayo de consumo de 6 h al día siguiente a la prueba de ensayo de reactividad de sabor final (TR) entre ratas tratadas previamente con 5 mg/kg de CBD o Vehículo antes del ensayo de acondicionamiento en el Experimento 1.

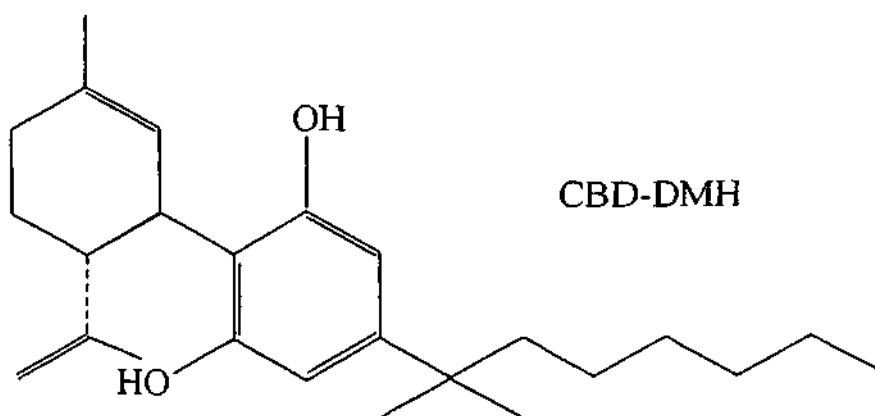
Figura 4. Volumen medio en ml (+etm) consumido de solución de sacarina emparejada con litio o emparejada con solución salina durante un ensayo de consumo de 6 h al día siguiente a la prueba de ensayo de TR final entre ratas tratadas previamente con 5 mg/kg de CBD-DMH o Vehículo antes del ensayo de acondicionamiento en el Experimento 2.

1) Materiales y Métodos

a. El Experimento 1 usa cannabidiol de fórmula II



El Experimento 2 usa cannabidiol-dimetil heptilo de fórmula III



En el Experimento 1 se usaron 29 ratas macho y en el Experimento 2 se usaron 24 ratas Sprague-Dawley macho (Charles River Labs, St. Constant, Quebec), que pesaban 290 - 350 g el día del acondicionamiento. Estas se alojaron individualmente en jaulas colgantes de acero inoxidable en una habitación de colonia mantenida a 21 °C en un programa de luz: oscuridad de 12:12 horas con las luces encendidas a las 07.00 h. Durante todo el experimento, las ratas se mantuvieron con Comida para Ratas de Purina y agua a voluntad. Los procedimientos fueron aprobados por el Comité para el Cuidado de Animales de la Universidad Wilfrid Laurier de acuerdo con las directrices del Consejo Canadiense sobre Cuidados Animales.

b. Se implantaron quirúrgicamente cánulas intra-orales en las ratas tal como se describe en Parker, L.A. Learn Motiv., 13, 281-303 (1982). La preparación de anestesia quirúrgica incluía la administración de 0,4 mg/kg de

solución de atropina i.p. 15 min antes de ketamina (75 mg/kg, i.p.) combinada con xilazina (10 mg/kg, i.p.) que se disolvió en agua estéril y se administró a un volumen de 1 ml/kg. En cada uno de los tres días posteriores durante la recuperación de la cirugía, las cánulas se lavaron abundantemente con aclarado con clorhexidina (Novlosan; clorhexidina al 0,1 %) para evitar la infección.

c. El diseño de los experimentos evaluaron el efecto de CBD (Experimento 1) y de CBD-DMH (Experimento 2) en el establecimiento de reacciones de rechazo condicionado, en la expresión de reacciones de rechazo condicionado durante el ensayo y el papel potencial de disminuciones de aprendizaje dependientes del estado en la respuesta. Las ratas se asignaron al azar a grupos independientes en base al fármaco de tratamiento previo y al fármaco de acondicionamiento. En el Experimento 1, los grupos fueron como sigue a continuación: CBD-litio (n = 8), CBD-solución salina (n = 6), Vehículo-litio (n = 8), Vehículo-solución salina (n = 7). En el Experimento 2, los grupos fueron como sigue a continuación: CBD-DMH - litio (n = 6), CBD-DMH - solución salina (n = 6), Vehículo-litio (n = 6), Vehículo-solución salina (n = 6). Todas las ratas se expusieron a dos pruebas de ensayo, una después de una inyección del fármaco (Experimento 1: CBD; Experimento 2: CBD-DMH) y la otra después de una inyección de vehículo C₆H₁₃. El orden de las pruebas de ensayo se contrarrestó entre las ratas en cada grupo.

d. CBD y CBD-DMH se prepararon en una mezcla (2,5 mg/ml de Vehículo) de 1 ml de alcohol/1 ml emulsionante/18 ml de solución salina y se administraron a un volumen de 2 ml/kg. Se preparó cloruro de litio en una solución 0,15 M (peso/vol) con agua estéril y se administró a un volumen de 20 ml/kg. Todas las inyecciones se administraron por vía intraperitoneal (ip).

e. Una semana después de la cirugía, las ratas adaptaron al procedimiento de acondicionamiento. En el ensayo de adaptación, cada rata se transportó a la habitación que contenía la cámara de ensayo de Plexiglass (25 cm x 25 cm x 12 cm). La habitación se iluminó con cuatro bombillas de 25 W colocadas a 30 cm de cada lado de la cámara. Cada rata se colocó individualmente en la cámara de ensayo, y un tubo flexible de infusión de 30 cm se conectó a continuación a la cánula a través del techo de la cámara. Una jeringa se conectó al tubo flexible y se colocó en el soporte para la bomba de infusión (Modelo 22; Aparato Harvard, South Natick, MA). Después de 60 s, la bomba suministró agua a través del tubo en la boca de la rata a la velocidad de 1 ml/min durante 2 min. La rata se llevó de nuevo a su jaula de alojamiento.

f. El ensayo de acondicionamiento se produjo al día siguiente; fue idéntico al ensayo de adaptación, excepto en que las ratas se infundieron con solución de sacarina al 1 % en lugar de agua. Treinta minutos antes del ensayo de acondicionamiento, las ratas se inyectaron ip con 2 ml/kg del fármaco (CBD: Experimento 1; CBD-DMH: Experimento 2) o con el vehículo donde estaba mezclado el fármaco. Inmediatamente después de la infusión de la solución de sacarina, las ratas fueron inyectadas ip con 20 ml/kg de cloruro de litio o solución salina. Durante la infusión intraoral, las respuestas orofacial y somática presentadas por las ratas se grabaron en vídeo desde un espejo montado a un ángulo de 45° por debajo de la cámara de ensayo. Inmediatamente después del ensayo de TR, la rata se devolvió a su jaula de alojamiento.

g. Las pruebas de ensayo de Reactividad al Sabor (TR) se administraron 4 y 6 días después del ensayo de acondicionamiento; el día anterior a la primera prueba de ensayo, las ratas recibieron una prueba de adaptación tal como se ha descrito anteriormente. En cada uno de las dos pruebas de ensayo, las ratas se inyectaron con 5 mg/kg el fármaco de ensayo (CBD: Experimento 1; CBD-DMH: Experimento 2) o con el vehículo, treinta min antes de recibir una infusión de solución de sacarina durante 2 min a la velocidad de 1 ml/min. El orden de los ensayos se contrarrestó entre las ratas dentro de cada grupo. Las reacciones orofacial y somática presentadas por las ratas se grabaron en vídeo durante la exposición a la sacarina.

h. En ambos experimentos, el día después de la prueba de ensayo de TR final, las ratas se expusieron a una prueba de ensayo de consumo en un estado no privado. En este ensayo, las botellas de agua se reemplazaron os que contenían la solución de sacarina y se registraron las cantidades consumidas durante un periodo de 6 h de bebida.

i. Puntuación de reactividad al sabor: Un evaluador ciego a las condiciones experimentales puntuó las grabaciones en vídeo en dos ocasiones a cámara lenta (velocidad de 1/5) usando el programa de grabación de sucesos Observer (Noldus, NL) en un ordenador PC. La frecuencia de las reacciones de rechazo de boca abierta (apertura rápida de la mandíbula de gran amplitud con retracción de las esquinas de la boca), frotamiento de la barbilla (boca o barbilla en contacto directo con el suelo o la pared de la cámara y cuerpo proyectado hacia adelante) y deslizamientos de las patas (extensión secuencial de una extremidad anterior frente al suelo con la pared de la cámara mientras que la otra extremidad anterior se está retrayendo) se sumaron para proporcionar una puntuación de reacción de rechazo (fiabilidad entre evaluadores: Experimento 1: Ensayo r de vehículo (29) = 0,91, Ensayo r de CBD (29) = 0,90; Experimento 2: Ensayo r de vehículo (24) = 0,95; Ensayo r de CBD-DMH (24) = 0,97.

2) Resultados

a. Ensayo de reactividad al sabor:

Las Figuras 1 y 2 presentan, tal como se ha indicado anteriormente, la frecuencia media de las reacciones de rechazo presentadas por las ratas el dos de sus grupos durante la prueba de ensayo con vehículo y durante la prueba de ensayo con fármaco (CBD: Experimento 1, CBD-DMH: Experimento 2). En ambos experimentos, el patrón de respuesta indica que el fármaco cannabinoide interfería tanto con el establecimiento del rechazo condicionado como con la expresión de reacciones de rechazo condicionado establecidos previamente.

En el Experimento 1 con CBD, el factor de ANOVA mixto de 2 por 2 por 2 reveló efectos significativos de tratamiento previo con fármaco, $F(1, 25) = 6,0$; $p = 0,022$, fármacos de acondicionamiento, $F(1, 25) = 10,9$; $p = 0,003$, fármaco de ensayo, $F(1, 25) = 7,4$; $p = 0,012$, fármaco de ensayo mediante fármaco de acondicionamiento, $F(1, 25) = 6,0$; $p = 0,021$ y un tratamiento previo mediante acondicionamiento de la interacción del fármaco que se aproximaba a la significación estadística, $F(1, 25) = 3,6$; $p = 0,069$. Ensayos posteriores de comparación por parejas post-hoc de Diferencia Significativa Mínima (LSD) [20] reveló que las ratas condicionadas con litio, pero no las ratas condicionadas con solución salina, presentaban reacciones de rechazo condicionado significativamente menores durante la prueba de ensayo con CBD que durante la prueba de ensayo con vehículo ($p < 0,05$). Esto indica que el CBD atenuó la expresión de reacciones de rechazo condicionado establecida previamente. Además, a través de ambas condiciones del fármaco de ensayo, las ratas condicionadas con litio tratadas previamente con CBD presentaron reacciones de rechazo menores que las tratadas previamente con vehículo ($p < 0,05$) lo que indica que el tratamiento previo con CBD durante el acondicionamiento atenuó el establecimiento de reacciones de rechazo condicionado, presuntamente por la interferencia con náuseas inducidas por litio.

En el Experimento 2, con CBD-DMH, los factores de ANOVA mixto de 2 por 2 por 2 revelaron un efecto significativo del fármaco de ensayo, $F(1, 20) = 4,6$; $p = 0,044$ y un tratamiento previo del fármaco significativo con el fármaco de acondicionamiento mediante la interacción del fármaco de ensayo, $F(1, 20) = 5,6$; $p = 0,028$. Los ensayos de comparación por parejas post-hoc de LSD revelaron que el Grupo de Vehículo-Litio presentaba significativamente más reacciones al rechazo durante el ensayo con vehículo que cualquier otro grupo ($p < 0,01$) y que este grupo presentaba más reacciones de rechazo durante el ensayo con vehículo que durante el ensayo con fármaco ($p < 0,01$). CBD-DMH interfería con el establecimiento de reacciones de rechazo condicionado cuando se administraba antes de un emparejamiento de sacarina-litio y con la expresión de estas reacciones de rechazo al acondicionamiento cuando se administraban antes del ensayo de acondicionamiento posterior.

La atenuación de reacciones de rechazo condicionado inducidas por litio durante el acondicionamiento o el ensayo no se puede interpretar como una disminución del aprendizaje dependiente del estado, debido que cuando las ratas se entrenaron y se sometieron a ensayo saciadas en el mismo estado de cannabinoide, estas presentaron menores reacciones de rechazo que cuando se entrenaron se sometió un ensayo en el mismo estado de vehículo.

b. Ensayo de consumo:

Las Figuras 3 y 4 presentan el volumen medio en ml de solución de sacarina consumida por los diversos grupos en los Experimentos 1 y 2 respectivamente. Tal como es evidente, las ratas suprimieron su consumo de una solución sacarina emparejada con litio, pero el tratamiento previo con CBD (Experimento 1) o con CBD-DMH (Experimento 2) antes del acondicionamiento no moduló la fuerza de la respuesta de evitación.

Un ANOVA de 2 por 2 para cada Experimento reveló solamente un efecto significativo del fármaco de acondicionamiento para el Experimento 1 ($F(1, 22) = 25,01$; $p < 0,001$) y un efecto ligeramente significativo del fármaco de acondicionamiento para el Experimento 2 ($F(1, 19) = 4,36$; $p = 0,051$). No hubo otros efectos significativos.

3) Interpretación

Los cannabinoides no psicoactivos, CBD y CBD-DMH, interfirieron con el establecimiento de reacciones de rechazo condicionado (presuntamente mediante la reducción de náuseas inducidas por litio) y con la expresión de reacciones de rechazo condicionado establecidas previamente (presuntamente mediante la reducción de náuseas condicionadas durante el ensayo). Estos resultados son los primeros para describir las propiedades antináuseas del cannabinoide de origen natural, encontrado la marihuana y su homólogo dimetilheptilo. Se han indicado previamente efectos similares producidos por el agente antiemético antagonista de 5HT₃, ondansetrón, y THC; es decir, ambos agentes interfirieron con el establecimiento y la expresión de reacciones de rechazo condicionado en ratas.

Tal como se ha indicado anteriormente, el uso del agente antiemético, ondansetrón, como el agente de tratamiento previo, el tratamiento previo con CBD y CBD-DMH no interfirió con el establecimiento de evitación condicionada del sabor en un ensayo de consumo. Dado que los tratamientos sin propiedades provocan la evitación del sabor, pero no reacciones de rechazo condicionado, la evitación del sabor no refleja la enfermedad condicionada. Por otro lado, solamente los tratamientos con efectos eméticos producen reacciones de rechazo condicionado en ratas lo que sugiere que este cambio afectivo en la palatabilidad al gusto está mediada por náuseas.

Parece que los efectos antieméticos de agonistas cannabinoides, tales como THC que WIN 55-212, están mediados por acciones específicas en el receptor CB₁, ya que estos efectos se bloquean mediante la administración del antagonista del receptor CB₁, SR-141716. Por otro lado, CBD y CBD-DMH tienen una afinidad relativamente débil hacia el receptor CB₁ y pueden actuar mediante la prevención de la absorción del agonista cannabinoide endógeno, anandamida. Se necesita investigación adicional para determinar el mecanismo específico mediante el cual CBD y CBD-DMH evitan las náuseas en ratas.

4) Conclusión

Los resultados anteriores demuestran que el componente no psicoactivo de la marihuana, cannabidiol, y su análogo sintético, cannabidiol dimetilheptilo, interfieren con las náuseas y con las náuseas condicionadas en ratas.

5

REVINDICACIONES

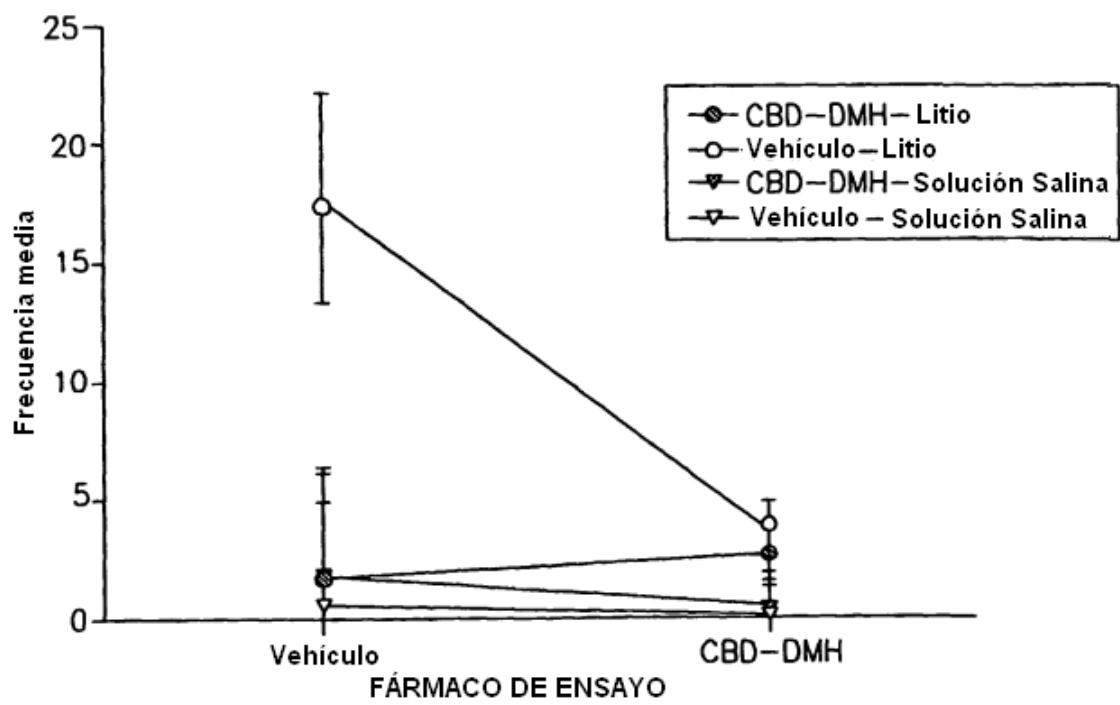
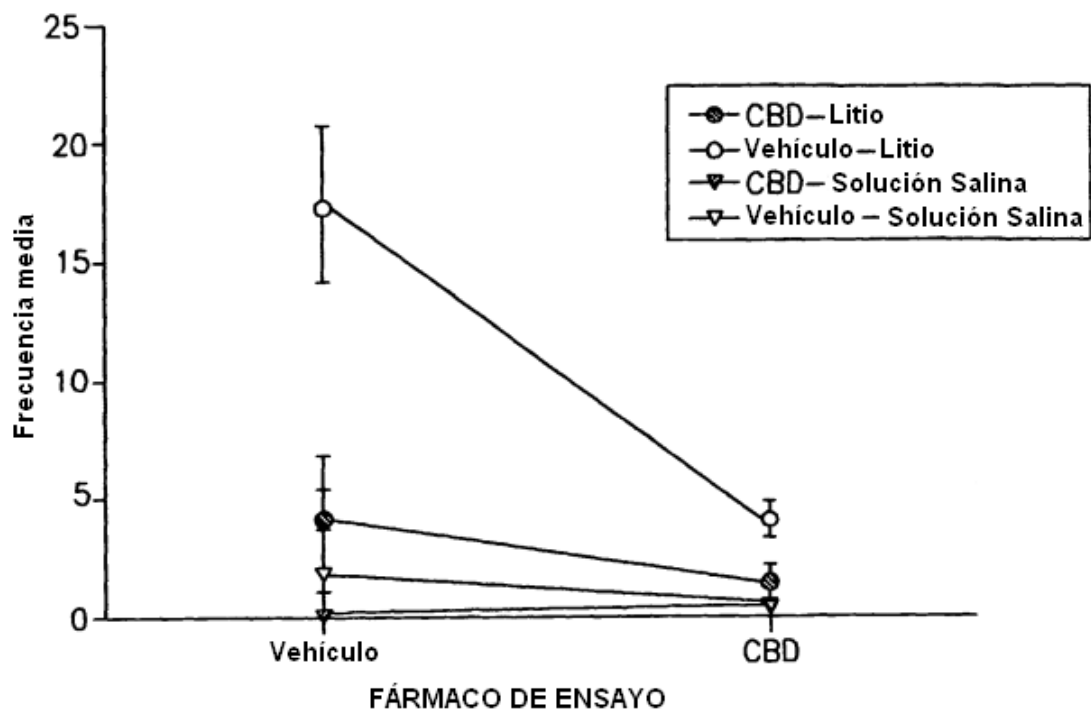
1. Cannabidiol para uso en el tratamiento de náuseas inducidas por quimioterapia.

5 2. Cannabidiol para uso tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde el compuesto de cannabidiol es parte de una preparación farmacéutica que se selecciona entre: un comprimido, una cápsula, un gránulo y una suspensión en una solución.

10 3. Cannabidiol para uso tal como se reivindica en la reivindicación 2, donde la preparación farmacéutica comprende además del compuesto de cannabidiol uno o más de los siguientes: un vehículo, un disgregante, un lubricante; un estabilizante, un agente saborizante, un diluyente o un compuesto farmacéuticamente eficaz adicional.

15 4. Cannabidiol para uso tal como se reivindica en la reivindicación 3, donde el diluyente es una solución acuosa de cosolvente que comprende: un cosolvente farmacéuticamente aceptable; una solución micelar preparada con tensioactivos iónicos o no iónicos naturales o sintéticos; o una combinación de cosolvente y solución micelar.

20 5. Cannabidiol para uso tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, donde el vehículo comprende uno o más de los siguientes: etanol; un tensioactivo; agua; o una emulsión que comprende triglicéridos, lecitina, glicerol, un emulsionante, un antioxidante o agua.



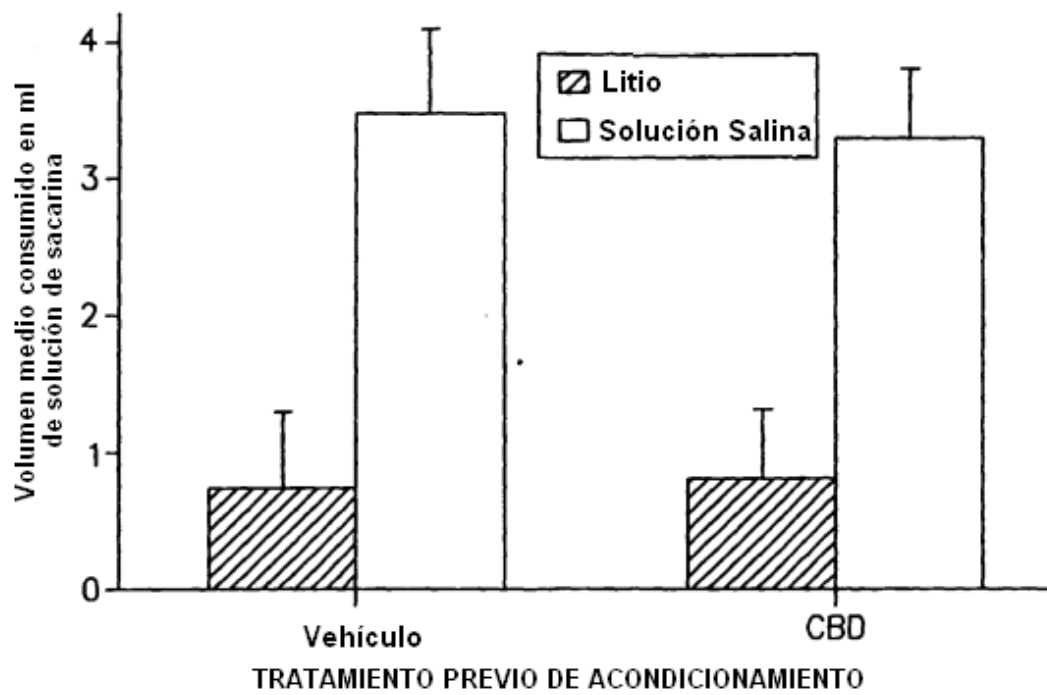


FIG.3

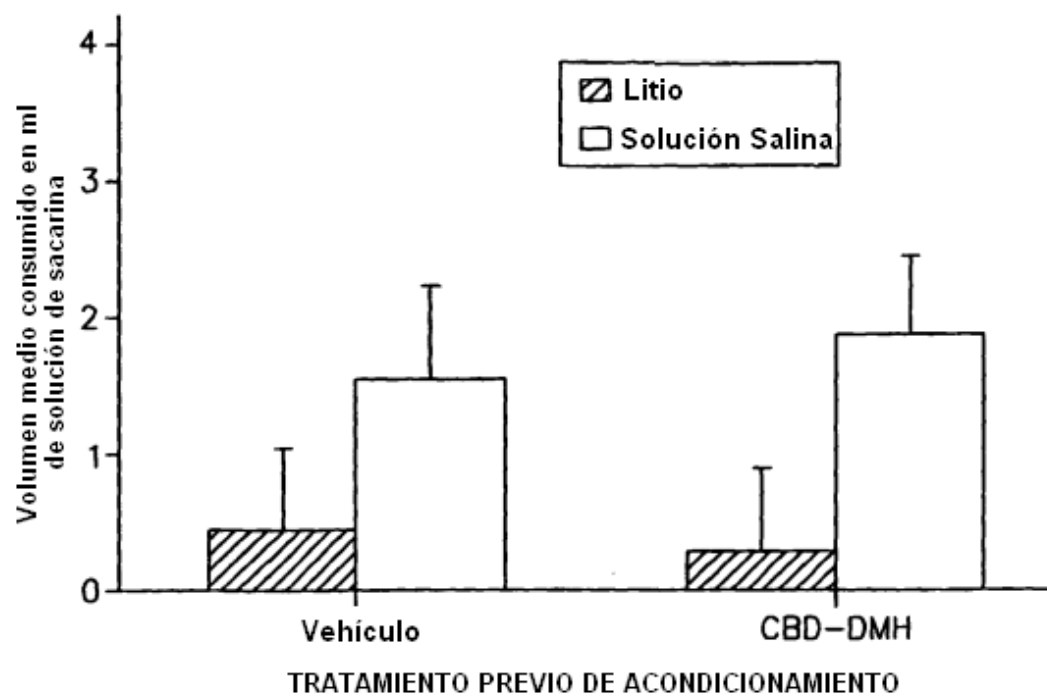


FIG.4