

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 308**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/05** (2006.01)

**A61K 31/185** (2006.01)

**A61K 31/352** (2006.01)

**A61P 25/02** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2012 PCT/GB2012/051129**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012 WO12160358**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2012 E 12722495 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2709604**

54 Título: **Cannabidivarina para uso en el tratamiento del dolor neuropático**

30 Prioridad:

**20.05.2011 GB 201108506**

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

**13.07.2017**

73 Titular/es:

**GW PHARMA LIMITED (100.0%)  
Sovereign House, Histon  
Cambridge CB24 9BZ, GB**

72 Inventor/es:

**MAIONE, SABATINO;  
ROSSI, FRANCESCO;  
GUY, GEOFFREY;  
STOTT, COLIN y  
KIKUCHI, TETSURO**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 624 308 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

Cannabidivarina para uso en el tratamiento del dolor neuropático

La presente invención se refiere a la cannabidivarina (CBDV) para uso en el tratamiento del dolor neuropático.

Antecedentes de la invención

- 5 El dolor es una de las razones más comunes para que un paciente busque atención médica y, en consecuencia, el dolor da como resultado un número tremendo de días de trabajo perdidos al año. Hay tres clases generales de dolor: dolor nociceptivo, dolor neuropático y dolor psicogénico. La figura 1 ilustra la relación entre los diferentes tipos de dolor y condiciones afectadas, tales como la alodinia y la esclerosis múltiple.
- 10 En el dolor nociceptivo, la estimulación de las terminaciones nerviosas sensoriales llamadas nociceptores causa la sensación de dolor. Tal dolor ocurre a menudo después de lesión o cirugía. Las señales de dolor son transmitidas por los nociceptores al cerebro. A menudo, el dolor es localizado, constante y tiene una cualidad dolorosa o palpitante. Una vez que el daño en el tejido se cura, el dolor generalmente se resuelve. El tratamiento con opiáceos a menudo resuelve el dolor nociceptivo.
- 15 El dolor psicogénico es un trastorno del dolor que está asociado con factores psicológicos. Algunos tipos de problemas mentales o emocionales pueden causar dolor. También pueden aumentar o prolongar el dolor. Dolores de cabeza, dolores musculares, dolor de espalda y dolores de estómago son algunos de los tipos más comunes de dolor psicogénico. Las personas con este trastorno del dolor realmente tienen dolor real. El diagnóstico se hace cuando todas las causas físicas del dolor se descartan.
- 20 El dolor neuropático es el resultado de una lesión o mal funcionamiento del sistema nervioso periférico o central. El dolor puede ser desencadenado por una lesión, pero no necesariamente por una lesión del propio sistema nervioso. El dolor neuropático es frecuentemente crónico y a menudo es refractario al tratamiento con opiáceos.
- El dolor neuropático es causado por anomalías en los nervios, la médula espinal o el cerebro y es un tipo crónico de dolor no maligno con una prevalencia estimada de más del 1% de la población. La optimización del alivio del dolor en estos pacientes, es crucial para ayudar al paciente a recuperar el control de su vida.
- 25 La causa más común de dolor neuropático es la lesión o disfunción de los nervios. La lesión o disfunción de nervios periféricos o nervios descendentes de la médula espinal resulta en la desinhibición de los impulsos nerviosos en la médula espinal lo que, en consecuencia, da lugar al dolor. El dolor neuropático también puede ser mediado centralmente, en lugar de periférico, en condiciones tales como lesión de la médula espinal y esclerosis múltiple.
- 30 Por lo tanto, el dolor neuropático se puede subdividir en dos clases adicionales; dolor neuropático periférico y dolor neuropático central dependiendo de si el sistema nervioso periférico o central está afectado.
- Los pacientes con dolor neuropático periférico experimentan a menudo dolor que se siente como un dolor quemante o eléctrico, mientras que otros describen su dolor como sensación de frío extremo o alfileres y agujas. El dolor puede empeorar por la actividad o por el uso de ropa sobre el área afectada. El dolor también puede seguir un patrón diario, lo que puede significar que es peor en ciertos momentos del día.
- 35 La alodinia es un tipo de dolor neuropático periférico. Esta es una respuesta dolorosa a un estímulo por lo general no doloroso, por ejemplo, cepillando el área afectada con la yema del dedo. El dolor tiende a aumentar con la estimulación repetida y puede propagarse desde el área afectada. El dolor alodínico puede ser evocado en respuesta a estímulos químicos, térmicos (frío o calor) o mecánicos de baja o alta intensidad, aplicados ya sea de forma estática o dinámica a la piel, articulaciones, huesos, músculos o vísceras. Se cree que la presencia de dolor alodínico es un medio más apropiado para agrupar a pacientes que sufren de dolor neuropático periférico que por la enfermedad específica que condujo al dolor neuropático.
- 40
- 45 Está claro que los pacientes que sufren de dolor neuropático pueden tener su calidad de vida muy afectada por este. El dolor puede interferir con el trabajo y las actividades sociales, así como con la cantidad y la calidad del sueño que experimenta un paciente. Un tratamiento exitoso para el alivio del dolor neuropático debe mejorar tanto la cantidad de dolor que el paciente está experimentando, así como mejorar la calidad de vida del paciente.
- 50 El uso de medicamentos farmacéuticos es el tratamiento más común para el dolor neuropático. Los analgésicos, antidepresivos y anticonvulsivos son las clases de fármacos generalmente en uso. El fármaco carbamezepina, que es un anticonvulsivo, es actualmente el único fármaco aprobado por la FDA que tiene una indicación para el dolor neuropático. Se ha sugerido en estudios posteriores a la comercialización que hay un aumento de cinco a ocho veces en el riesgo de discrasias sanguíneas en pacientes que toman carbamezepina. En el 7% de los pacientes se ha demostrado una disminución del 25% en el recuento de leucocitos.

El uso del cannabis como medicina ha sido conocido desde hace mucho tiempo y durante el siglo XIX las preparaciones de cannabis fueron recomendadas como sedantes hipnóticos que fueron útiles para el tratamiento de la histeria, el delirio, la epilepsia, el insomnio nervioso, la migraña, el dolor y la dismenorrea.

5 Hasta tiempos recientes, la administración de cannabis a un paciente sólo podía conseguirse mediante la preparación de cannabis por decocción que luego se podía tragar o por el paciente inhalando los vapores del cannabis fumando el material vegetal seco. Los métodos recientes han buscado encontrar nuevas formas de administrar cannabinoides a un paciente incluyendo aquellos que evitan el estómago y el efecto de primer paso asociado del hígado, que puede eliminar hasta el 90% de la dosis ingerida activa y evitar que el paciente tenga que inhalar alquitranes insalubres y carcinógenos asociados en sus pulmones.

10 Las formulaciones que contienen proporciones específicas definidas de cannabinoides se pueden formular a partir de cannabinoides puros, sintéticos o aislados o de extractos derivados de la planta de cannabis en combinación con portadores y excipientes farmacéuticos.

15 Los cannabinoides son un grupo de productos químicos conocidos por activar los receptores cannabinoides en las células. Los fitocannabinoides son los cannabinoides derivados de las plantas de cannabis. Los endocannabinoides son cannabinoides endógenos que se encuentran en humanos y otros animales. Los fitocannabinoides pueden ser aislados de plantas o producidos sintéticamente. Cuando se aíslan los fitocannabinoides de las plantas, éstos se pueden purificar en la medida en que se eliminan todos los demás compuestos naturales, tales como otros cannabinoides menores y moléculas vegetales tales como terpenos. Esta purificación da como resultado una pureza de más del 99% (p/p) del cannabinoide diana.

20 Se ha demostrado previamente que el cannabinoide canabidiol (CBD) administrado como un compuesto purificado puede aliviar parcialmente el dolor neuropático (Costa et al., 2004). Esto se demostró utilizando el modelo de dolor neuropático de la lesión de constricción crónica del nervio ciático de rata y probando la efectividad del artículo de ensayo con hiperalgesia térmica y mecánica y alodinia mecánica. Estos modelos en animales se utilizan para predecir la eficacia de un compuesto de ensayo en el dolor neuropático.

25 Más recientemente, el solicitante ha mostrado en la Patente Concedida del Reino Unido GB2439393, que un extracto de planta que comprende una proporción definida de CBD con THC es más eficaz en el tratamiento del dolor neuropático periférico que los componentes purificados solos. La proporción de CBD con THC que es eficaz está entre 20:1 y 28:1.

30 La Solicitud de Patente PCT/GB2006/004063 describe el uso de un extracto de cannabis en donde la proporción de THC con CBD es de aproximadamente 1:1. Se encontró que el extracto era beneficioso en el tratamiento del dolor neuropático periférico que se caracteriza por neuralgia postherpética.

La Solicitud de Patente GB 2,450,493 describe que el cannabinoide cannabigerol (CBG) se puede utilizar para tratar el dolor neuropático.

35 Las Solicitudes de Patente US 2004/192760 y GB 2,381,194 describen ambas una formulación farmacéutica que comprende una cantidad igual de CBDV y THCV. Se sugiere que esta formulación es útil en el tratamiento del dolor neuropático.

El dolor neuropático se asocia a menudo con un conjunto diverso y complejo de estímulos dolorosos y, como tal, es difícil de tratar eficazmente, ya que la respuesta al tratamiento es impredecible.

40 Sorprendentemente, los solicitantes han encontrado que la administración de cannabinoides cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabidivarina (CBDV) y tetrahidrocannabivarina (THCV) son eficaces en el tratamiento de un modelo en animal de dolor neuropático. Dado que el dolor neuropático parece ser refractario al tratamiento convencional de analgésicos, tales como los opiáceos y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los estudios en animales descritos en este documento representan un hallazgo importante para los entornos clínicos.

Breve resumen de la divulgación

45 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención la cannabidivarina (CBDV) es para uso en el tratamiento del dolor neuropático.

Preferiblemente, el dolor neuropático es dolor periférico neuropático, más preferiblemente el dolor neuropático periférico es alodinia.

Preferiblemente, la CBDV está presente en una dosis eficaz para aliviar el dolor neuropático.

50 Una dosis baja de CBDV se define como una dosis diaria humana eficaz de CBDV por debajo de 10 mg y una dosis alta de CBDV se define como una dosis diaria humana eficaz de CBDV de 50 mg o superior. Se define una dosis intermedia entre 10 mg y 50 mg.

Preferiblemente, la dosis diaria humana eficaz de CBDV está entre 5 mg y 100 mg. Más preferiblemente, la dosis diaria humana eficaz de CBDV está entre 10 mg y 50 mg. Más preferiblemente aún, la dosis diaria humana eficaz de CBDV está entre 12 mg y 24 mg.

5 Preferiblemente, la CBDV se envasa para uso durante un período de tratamiento prolongado. Un periodo prolongado será más preferible, más preferiblemente más de 3 días, más preferiblemente todavía el período de tratamiento prolongado es al menos 7 días.

En una realización adicional de la presente invención, uno o más de los fitocannabinoides se utilizan en combinación con una o más sustancias medicinales no cannabinoides actualmente aprobadas, usadas en el tratamiento del dolor neuropático. Estas sustancias medicinales incluyen, por ejemplo, analgésicos, antidepresivos y anticonvulsivos.

10 Breve descripción de los dibujos

A continuación, se describen adicionalmente realizaciones de la invención con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 muestra los diferentes tipos de dolor que existen;

15 La figura 2 muestra los efectos del tratamiento con CBC (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en el umbral de retirada mecánica en ratones SNI;

La figura 3 muestra los efectos del tratamiento con CBC (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en la latencia de retirada térmica en ratones SNI;

La figura 4 muestra los efectos del tratamiento con CBG (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en el umbral de retirada mecánica en ratones SNI;

20 La figura 5 muestra los efectos del tratamiento con CBG (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en la latencia de retirada térmica en ratones SNI;

La figura 6 muestra los efectos del tratamiento con CBDV (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en el umbral de retirada mecánica en ratones SNI;

25 La figura 7 muestra los efectos del tratamiento con CBDV (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en la latencia de retirada térmica en ratones SNI;

La figura 8 muestra los efectos del tratamiento con THCV (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en el umbral de retirada mecánica en ratones SNI;

La figura 9 muestra los efectos del tratamiento con THCV (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en la latencia de retirada térmica en ratones SNI;

30 La figura 10 muestra los efectos del tratamiento con CBD (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en el umbral de retirada mecánica en ratones SNI; y

La figura 11 muestra los efectos del tratamiento con CBD (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en la latencia de retirada térmica en ratones SNI.

Las figuras 10 y 11 se incluyen como datos comparativos dado que se conoce el uso de CBD en el dolor neuropático.

35 Descripción detallada

El dolor neuropático periférico es producido por múltiples factores etiológicos que inician un número de mecanismos diversos en sitios diferentes y en estados de enfermedad diferentes. La lesión del nervio escatimada (SNI) consiste en la ligadura parcial y la transacción del nervio ciático que evoluciona en el dolor neuropático cuyas manifestaciones típicas están representadas por hiperalgesia térmica y alodinia táctil.

40 Los síntomas crónicos del dolor se miden a través de cambios en las respuestas termoceptivas (que son indicativas de hiperalgesia térmica) utilizando el aparato de prueba plantar (Ugo Basile, Varese, Italia) y en el umbral de retirada de la pata mecánica (que es indicativo de alodinia mecánica) mediante un estesiómetro plantar dinámico (Ugo Basile, Varese, Italia). Las respuestas nociceptivas se midieron antes y después de la cirugía en grupos de ratones tratados de forma diferente (combinaciones diferentes de vehículo o fármacos).

45 El ejemplo a continuación detalla los resultados obtenidos utilizando cuatro cannabinoides diferentes que no han sido previamente demostrados por tener la capacidad de reducir el dolor neuropático, a saber: CBG, CBC, CBDV y THCV.

Los cannabinoides se compararon con el cannabinoide CBD que se ha demostrado previamente que es útil en el tratamiento del dolor neuropático.

Los datos relativos a los cannabinoides distintos de la CBDV no forman parte de la invención y se incluyen sólo para comparación.

5 Ejemplo 1: Los efectos de los cannabinoides en dos modelos animales de dolor neuropático

Materiales y métodos

10 Los cannabinoides probados fueron CBG, CBC, CBDV y THCV. Además, se utilizó el cannabinoide CBD, ya que este cannabinoide ha demostrado previamente resultados positivos en los modelos animales de dolor neuropático utilizados en este ejemplo. Los cannabinoides se prepararon a partir de extractos de plantas enteras de plantas de cannabis que habían sido purificadas. Los cannabinoides se disolvieron en Ringer/dimetilsulfóxido al 0.5% (DMSO), para administración intraperitoneal (i.p.).

15 Se alojaron ratones CD-1 machos (35-40 g), 3 por jaula, bajo iluminación controlada (ciclo luz: oscuridad 12:12 h, luz a las 06.00 h) y condiciones ambientales (temperatura ambiente 20-22°C, humedad 55-60%) durante al menos una semana antes del comienzo de los experimentos. La comida del ratón y el agua del grifo estaban disponibles *ad libitum*. Los procedimientos experimentales fueron aprobados por el Comité de Ética de la Segunda Universidad de Nápoles. El cuidado de los animales estaba en conformidad con las directrices de la IASP y la Comunidad Europea (E.C. L358/1 18/12/86) sobre el uso y la protección de los animales en la investigación experimental. Todos los esfuerzos se hicieron para minimizar el sufrimiento de los animales y reducir el número de animales utilizados.

20 Se realizaron pruebas de comportamiento antes de la cirugía para establecer una línea de base para comparación con los valores posquirúrgicos. La mononeuropatía se indujo de acuerdo con el método de Bourquin and Decosterd (2006).

25 Los ratones se anestesiaron con pentobarbital sódico (60 mg/kg i.p.). El miembro posterior derecho fue inmovilizado en posición lateral y ligeramente elevado. La incisión se realizó a mediados del nivel del muslo utilizando el fémur como punto de referencia. El nervio ciático fue expuesto a mediados del nivel del muslo distal a la trifurcación y liberado de tejido conectivo; las tres ramas periféricas (nervio sural, peroneo común y tibial) del nervio ciático fueron expuestas sin estirar las estructuras nerviosas.

30 Tanto los nervios peroneos tibiales como los comunes se ligaron y se llevaron a cabo conjuntamente. Una pinza microquirúrgica con puntas curvadas se colocó delicadamente debajo de los nervios peroneo tibial y común para deslizar el hilo (5.0 de seda, Ethicon, Johnson and Johnson Intl, Bruselas, Bélgica) alrededor de los nervios. Se realizó una ligación estrecha de ambos nervios. El nervio sural se preservó cuidadosamente evitando cualquier estiramiento nervioso o contacto nervioso con herramientas quirúrgicas. El músculo y la piel se cerraron en dos capas distintas con suturas 5.0 de seda.

35 La hiperalgesia térmica intensa, reproducible y duradera y los comportamientos mecánicos de tipo alodinia son medibles en el territorio de la piel del nervio sural no lesionado. El modelo SNI ofrece la ventaja de una distribución anatómica distinta con una ausencia de mezcla de fibras nerviosas lesionadas y no lesionadas distales a la lesión tales como los nervios lesionados y no lesionados y los territorios pueden ser identificados y manipulados fácilmente para un análisis posterior (esto es, evaluación del comportamiento).

El procedimiento simulado consistió en la misma cirugía sin ligadura y transección de los nervios.

Los grupos de ratones se dividieron de la siguiente manera, cada cannabinoide ensayado tiene su propio grupo de ratones:

- 40 i) ratones control naïve (n = 8);  
ii) ratones de operación simulada tratados con vehículo (n = 8);  
iii) ratones de operación simulada tratados con cannabinoides (n = 8);  
iv) ratones SNI tratados con vehículo (n = 8);  
v) ratones SNI tratados con cannabinoides (n = 8).

45 Los cannabinoides se dosificaron diariamente durante 14 días. Las dosis para todos los cannabinoides probados fueron: 2.5 y 5.0 mg/Kg. La solución del vehículo era DMSO al 0.5% en solución de Ringer.

Comportamiento nociceptivo

5 La alodinia mecánica se midió utilizando estesiómetro plantar dinámico (Ugo Basile, Varese, Italia). Se dejó que los ratones se movieran libremente en uno de los dos compartimentos del recinto colocado sobre la superficie de la malla metálica. Los ratones se adaptaron al entorno de ensayo antes de tomar cualquier medida. Después de eso, el estímulo mecánico se suministró a la superficie plantar de la pata trasera del ratón desde debajo del suelo de la cámara de ensayo mediante un dispositivo de ensayo automatizado. Se empujó una varilla de acero (2 mm) con una fuerza ascendente electrónica (0-30 g en 10 s). Cuando el animal retiró su pata trasera, el estímulo mecánico se retiró automáticamente y la fuerza registrada a 0.1 g más cercano.

10 La hiperalgesia térmica se evaluó utilizando un aparato de ensayo plantar (Ugo Basile, Varese, Italia). El día del experimento, cada animal se colocó en una jaula de plástico (22 cm x 17 cm x 14 cm de largo x ancho x alto) con un piso de vidrio. Después de un período de habituación de 60 minutos, la superficie plantar de la pata trasera fue expuesta a un haz de calor radiante a través del suelo de vidrio. La fuente de calor radiante consistió en una bombilla infrarroja (bombilla de halógeno-bellaphot Osram, 8 V, 50 W). Una celda fotoeléctrica detectó la luz reflejada de la pata y apagó la lámpara cuando el movimiento de la pata interrumpió la luz reflejada. La latencia de retirada de la pata se visualizó automáticamente al 0.1 s más cercano; el tiempo de corte fue de 20 s, con el fin de evitar el daño tisular.

15 Las respuestas nociceptivas para la sensibilidad térmica y mecánica se expresaron como latencia de retirada de la pata térmica (PWL) en segundos y umbral de retirada mecánica de la pata (PWT) en gramos.

Cada ratón servía como su propio control, midiéndose las respuestas tanto antes como después de los procedimientos quirúrgicos. PWL y PWT fueron cuantificados por un observador cegado al tratamiento.

#### Análisis estadístico

20 Los datos de comportamiento y moleculares se mostraron como medias  $\pm$  S.E.M. Se utilizó ANOVA, seguido de test Student-Neuman-Keuls prueba post hoc, para determinar la significación estadística entre los grupos.  $P < 0.01$  se consideró estadísticamente significativo.

#### Resultados

##### Umbral de retirada mecánica

25 Las figuras 2, 4, 6, 8 y 10 muestran los datos de umbral de retirada mecánica obtenidos para los cannabinoides ensayados (CBC, CBG, CBDV, THCV y CBD (comparador), respectivamente). Los gráficos de barras ilustran la cantidad de peso en gramos requerida para hacer que el animal retire su pata trasera. Como puede verse, todos los cannabinoides ensayados fueron capaces de permitir que los animales con la SNI aumentaran la cantidad de peso aplicada antes de retirar su pata, y como tales fueron capaces de prevenir, en grados variables, la alodinia mecánica a 3, 7 y 14 días después de la lesión nerviosa. Los efectos analgésicos fueron dependientes de la dosis ya que se observaron mayores efectos en animales que recibieron la dosis de 5.0 mg/kg de cannabinoide.

##### Latencia de retirada térmica

35 Las figuras 3, 5, 7, 9 y 11 demuestran los datos de latencia de retirada térmica obtenidos para los cannabinoides ensayados (CBC, CBG, CBDV, THCV y CBD (comparador), respectivamente). Los gráficos de barras ilustran la cantidad de tiempo en segundos antes de que el animal retirara su pata de la fuente de calor. Como se puede ver, todos los cannabinoides ensayados fueron capaces de permitir que los animales con la SNI aumentaran la cantidad de tiempo antes de retirar su pata, y como tales fueron capaces de prevenir, en grado variable, la hiperalgesia térmica a 3, 7 y 14 días después de la lesión nerviosa.

40 Para los cannabinoides CBC, CBG, THCV y CBD, los efectos no parecen ser dependientes de la dosis ya que los animales tratados con 2.5 y 5 mg/kg tenían latencias de retirada similares, o están alcanzando el máximo efecto a una dosis más baja

45 Sin embargo, se observaron los efectos de cannabinoides CBDV dependientes de la dosis. Los animales tratados con la dosis de 2.5 mg/kg tenían latencias de retirada similares a las del grupo de control al día 3 después de la lesión del nervio. Sin embargo, los animales tratados con la dosis de 5.0 mg/kg fueron capaces de aumentar la cantidad de tiempo antes de que la pata fuera retirada de la fuente de calor, en la medida en que a los 14 días después de la lesión del nervio, con este grupo tenían latencias de retirada similares a los animales de control simulados y naive

##### Combinación de datos

Con el fin de determinar los diferentes grados de eficacia de los cannabinoides ensayados, las siguientes tablas describen los datos generados en este ejemplo en forma de tabla.

50 A continuación, la Tabla 1 describe los efectos del tratamiento con cannabinoides en el umbral de retirada mecánica en ratones.

Tabla 1: Umbral de retirada mecánica - datos combinados

ARTÍCULO DE ENSAYO	UMBRAL DE RETIRADA MECÁNICA (g)		
	DIA 3	DIA 7	DIA 14
Naive	9.5	9.5	9.5
Simulado/vehículo	8.8	8.6	9.0
SNI/vehículo	3.2	3.0	3.1
SNI/CBC (2.5 mg/kg)	2.4	4.5	5.0
SNI/CBG (2.5 mg/kg)	3.4	6.1	7.8
SNI/CBDV (2.5 mg/kg)	6.8	7.0	7.8
SNI/THCV (2.5 mg/kg)	3.0	6.2	7.5
SNI/CBD (2.5 mg/kg)	2.2	4.8	5.2
SNI/CBC (5 mg/kg)	5.1	9.7	5.2
SNI/CBG (5 mg/kg)	6.0	6.1	7.8
SNI/CBDV (5 mg/kg)	6.7	6.6	7.7
SNI/THCV (5 mg/kg)	3.2	8.5	9.8
SNI/CBD (5 mg/kg)	5.0	8.6	5.3

5 Como puede verse en la anterior Tabla 1, la mayoría de los cannabinoides a la dosis de 2.5 mg/kg muestran un ligero aumento en la cantidad de peso aplicada antes de que el animal retire su pata, este efecto parece aumentar a lo largo del tiempo desde el día 3 hasta el día 7 hasta el día 14. Con la dosis de 2.5 mg/kg del cannabinoide CBDV, sin embargo, hay un aumento dramático en la latencia de retirada mecánica incluso en el momento del día 3 concluyendo que este cannabinoide es capaz de ser eficaz rápidamente, mientras que los otros cannabinoides toman una semana o más para ser eficaces.

10 A la dosis de 5.0 mg/kg, todos los cannabinoides excepto el THCV fueron capaces de aumentar la cantidad de peso aplicada antes de que el animal retirara su pata. Los cannabinoides CBC y CBD mostraron un gran aumento al día 7; sin embargo, esta latencia disminuyó de nuevo en el punto de tiempo de 14 días.

15 Sorprendentemente, estos datos demuestran que en ambas de las dosis ensayadas se demostró que el cannabinoide CBDV tenía la mayor latencia de retirada mecánica de todos los cannabinoides. Los cannabinoides CBG y THCV también mostraron buena eficacia ya que tenían latencias de retirada mecánicas razonablemente altas. Sin embargo, los cannabinoides CBC y CBD demostraron ser relativamente ineficaces en el tratamiento del dolor neuropático a esta dosis. Este hallazgo demuestra que los cannabinoides CBDV, THCV y CBG son superiores a CBD en su capacidad para tratar el dolor neuropático provocado por el modelo en animal utilizado en este experimento.

20 La Tabla 2 a continuación describe los efectos del tratamiento con cannabinoides en la latencia de retirada térmica en ratones.

Tabla 2: Latencia de retirada térmica - datos combinados

ARTÍCULO DE ENSAYO	LATENCIA DE RETIRADA MECÁNICA (g)		
	DIA 3	DIA 7	DIA 14
Naive	10.0	10.0	10.0
Simulado/vehículo	9.7	9.7	9.7
SNI/vehículo	3.8	3.5	3.9
SNI/CBC (2.5 mg/kg)	3.7	4.8	5.2
SNI/CBG (2.5 mg/kg)	5.5	5.4	7.0
SNI/CBDV (2.5 mg/kg)	3.8	6.4	6.5
SNI/THCV (2.5 mg/kg)	3.8	9.8	7.6
SNI/CBD (2.5 mg/kg)	3.5	4.2	5.6
SNI/CBC (5 mg/kg)	6.0	7.0	7.2
SNI/CBG (5 mg/kg)	7.8	7.6	7.5
SNI/CBDV (5 mg/kg)	4.0	7.2	11.0
SNI/THCV (5 mg/kg)	3.9	10.5	11.9
SNI/CBD (5 mg/kg)	5.8	7.0	7.5

5 Como puede verse en la Tabla 2, la mayor parte de los cannabinoides a la dosis de 2.5 mg/kg muestra un ligero aumento en la cantidad de tiempo antes de que el animal retire su pata, este efecto parece aumentar con el tiempo desde el día 3 hasta el día 7 hasta el día 14. En el punto de tiempo de día 3 sólo la dosis de 2.5 mg/kg de CBG parece tener cualquier aumento en la cantidad de latencia de retirada térmica. Para el cannabinoide THCV parece haber un gran aumento en el punto de tiempo de día 7 que luego disminuye después de otros 7 días.

10 A la dosis de 5.0 mg/kg, los cannabinoides CBC, CBG y CBD fueron capaces de aumentar la cantidad de tiempo antes de que el animal retirara su pata en el punto de tiempo de tres días. Después de una semana de tratamiento con los cannabinoides, sin embargo, todos los grupos de ensayo mostraron un aumento en la latencia de retirada térmica. THCV y CBDV mostraron un gran aumento después de 14 días de tratamiento, concluyendo que la eficacia de los cannabinoides se acumula con el tiempo.

15 Sorprendentemente, estos datos demuestran que a la dosis de 2.5 mg/kg se demostró que el cannabinoide CBG tenía la latencia de retirada térmica más alta de todos los cannabinoides. Los cannabinoides CBDV y THCV también mostraron buena eficacia ya que tenían latencias mecánicas de retirada razonablemente altas. Sin embargo, los cannabinoides CBC y CBD demostraron ser relativamente ineficaces en el tratamiento del dolor neuropático a esta dosis. A la dosis de 5.0 mg/kg se demostró que ambos los cannabinoides CBDV y THCV eran los más eficaces. Este hallazgo demuestra que los cannabinoides CBDV, THCV y CBG son superiores a CBD en su capacidad para tratar el dolor neuropático provocado por el modelo en animal utilizado en este experimento.

20 El equivalente de dosis humano (HED) se puede estimar utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{HED} = \frac{\text{Dosis animal (mg/Kg)} \times \text{K}_m \text{ animal}}{\text{K}_m \text{ humano}}$$

La  $K_m$  para un ratón es 3 y para una rata el valor es 6 y la  $K_m$  para un ser humano es 37.

De este modo, para un humano de aproximadamente 60 kg, una dosis de 2.5 mg/kg en un ratón equivaldría a una dosis diaria humana de aproximadamente 12 mg.

Reivindicaciones

1. Cannabidivarina (CBDV) para uso en el tratamiento del dolor neuropático.
2. CBDV, para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el dolor neuropático es dolor neuropático periférico.
3. CBD, para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el dolor neuropático periférico es alodinia.
- 5 4. CBDV para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la CBDV está presente en una dosis diaria humana eficaz entre 5 mg y 100 mg.
5. CBDV para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la CBDV está presente en una dosis diaria humana eficaz entre 10 mg y 50 mg.
- 10 6. CBDV para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la CBDV se envasa para uso durante un período de tratamiento prolongado.
7. CBDV para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el período de tratamiento prolongado es al menos 7 días.
8. CBDV para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en combinación con una o más otras sustancias medicinales no cannabinoides.

Figura 1

Diferentes tipos de dolor

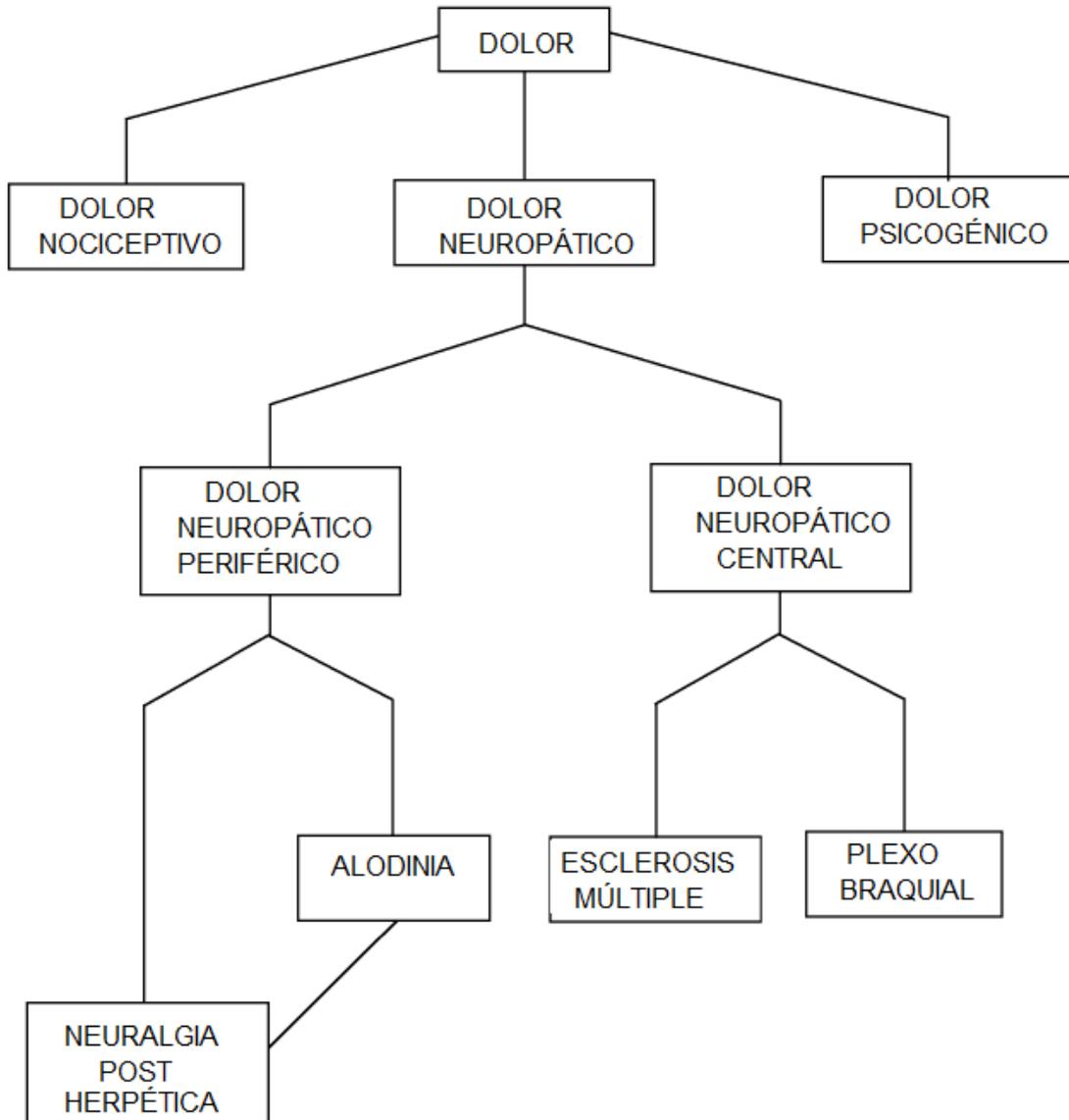


Figura 2

Efectos de tratamiento CBC (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en el umbral de retirada mecánica en ratones SNI

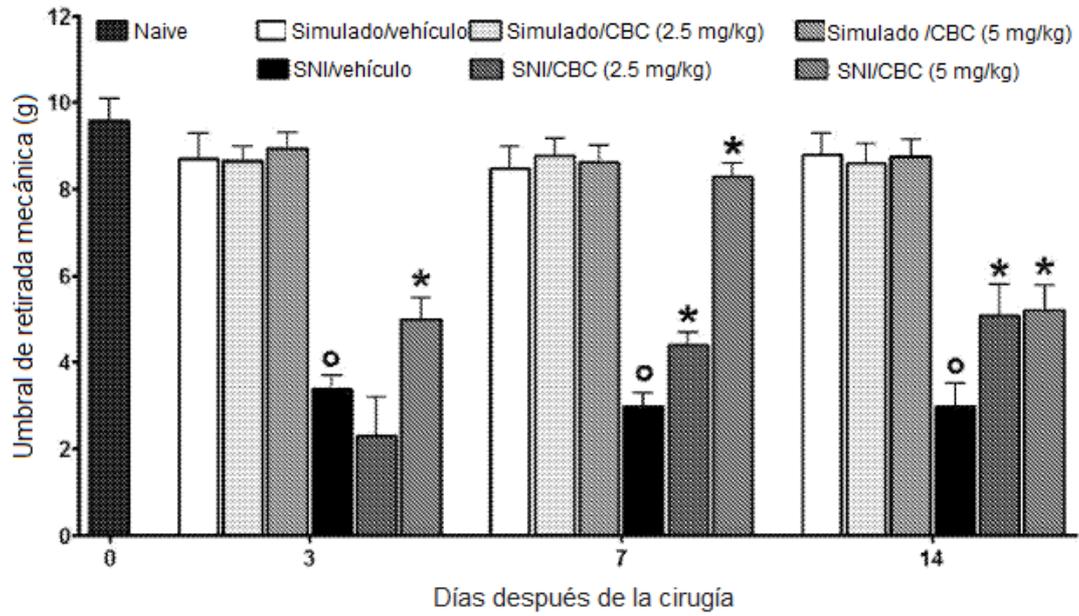


Figura 3

Efectos de tratamiento CBC (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en la latencia de retirada térmica en ratones SNI

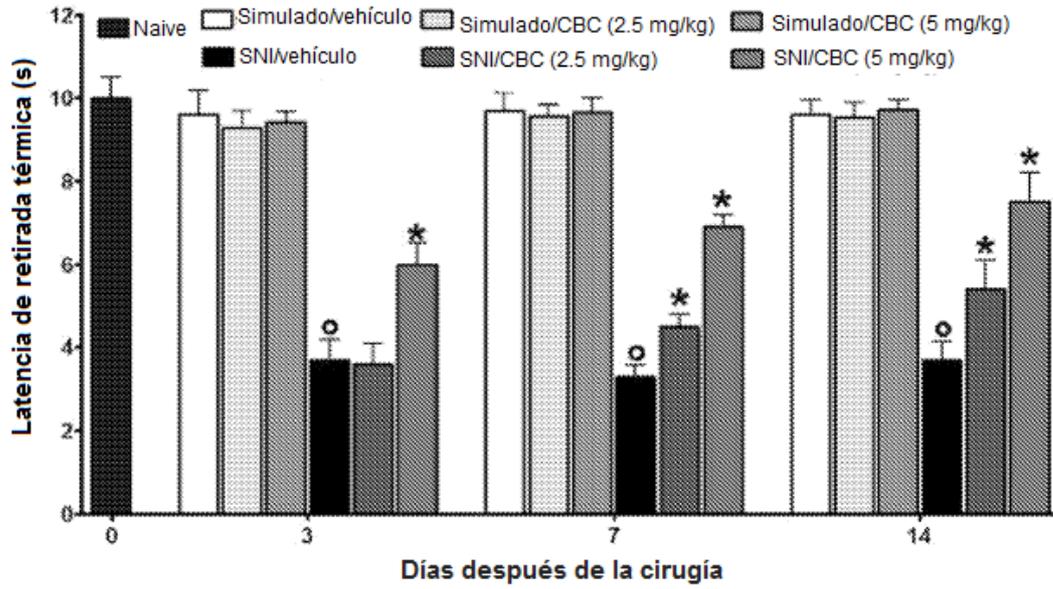


Figura 4

Efectos de tratamiento CBG (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en el umbral de retirada mecánica en ratones SNI

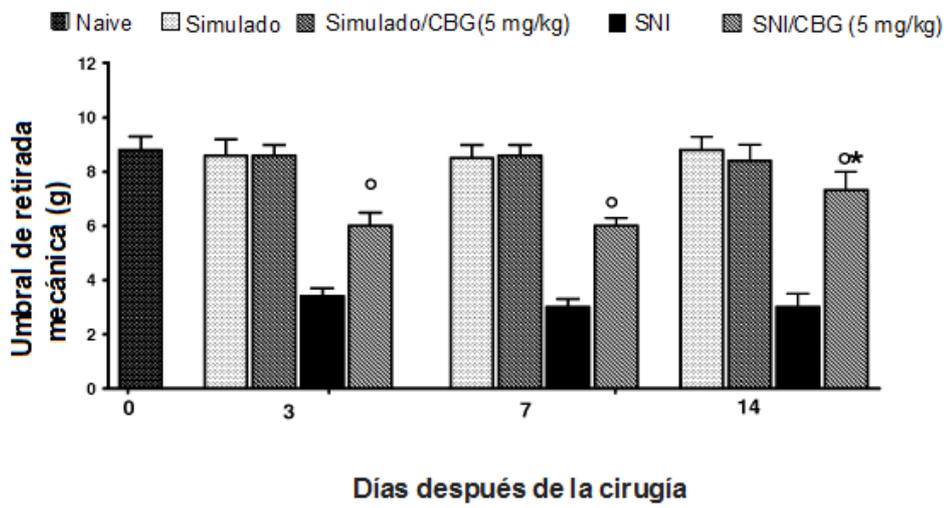
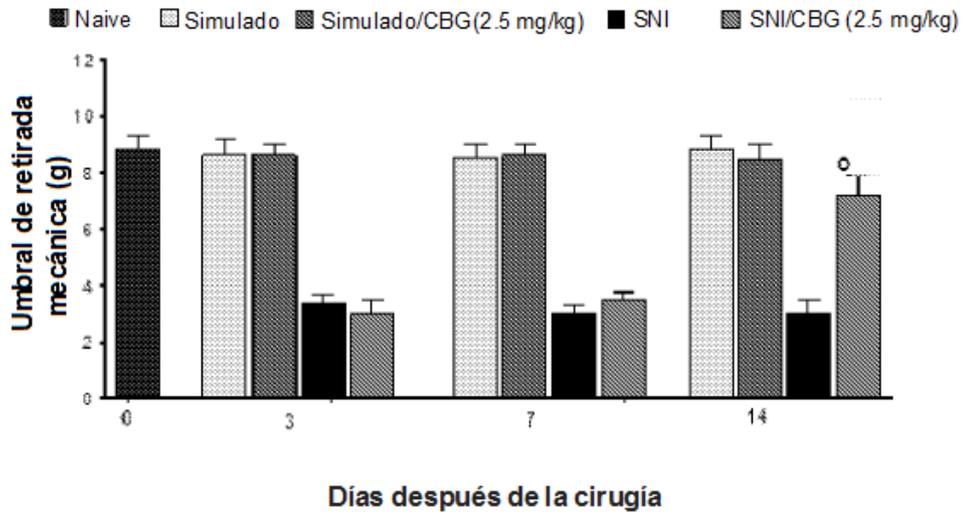


Figura 5

Efectos de tratamiento CBG (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en la latencia de retirada térmica en ratones SNI

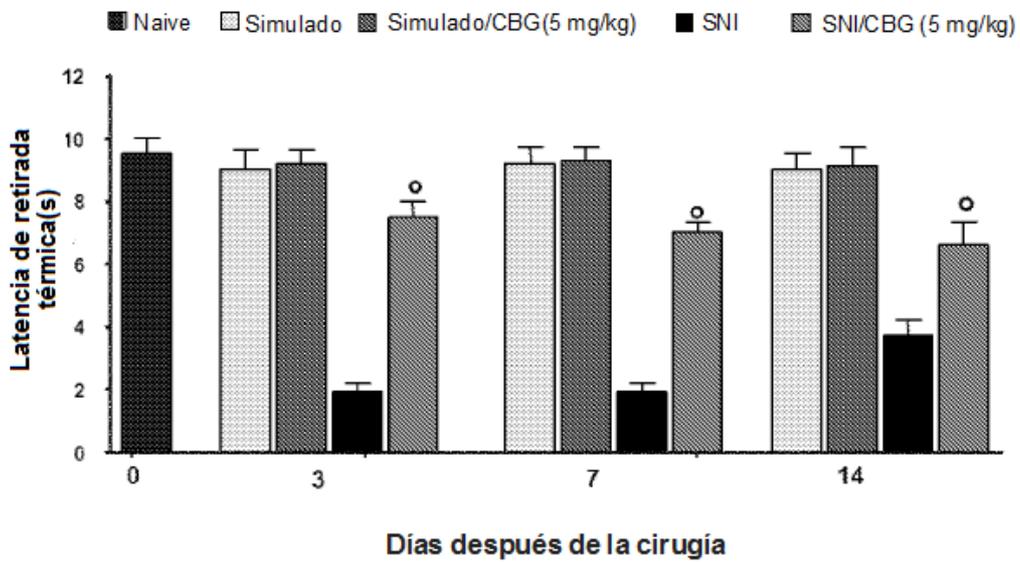
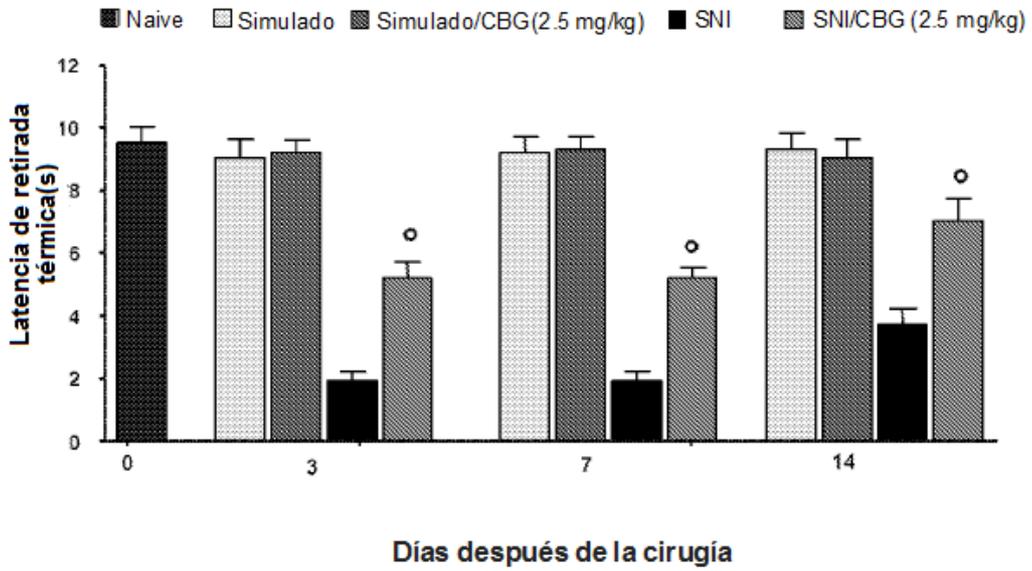


Figura 6

Efectos de tratamiento CBDV (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en el umbral de retirada mecánica en ratones SNI

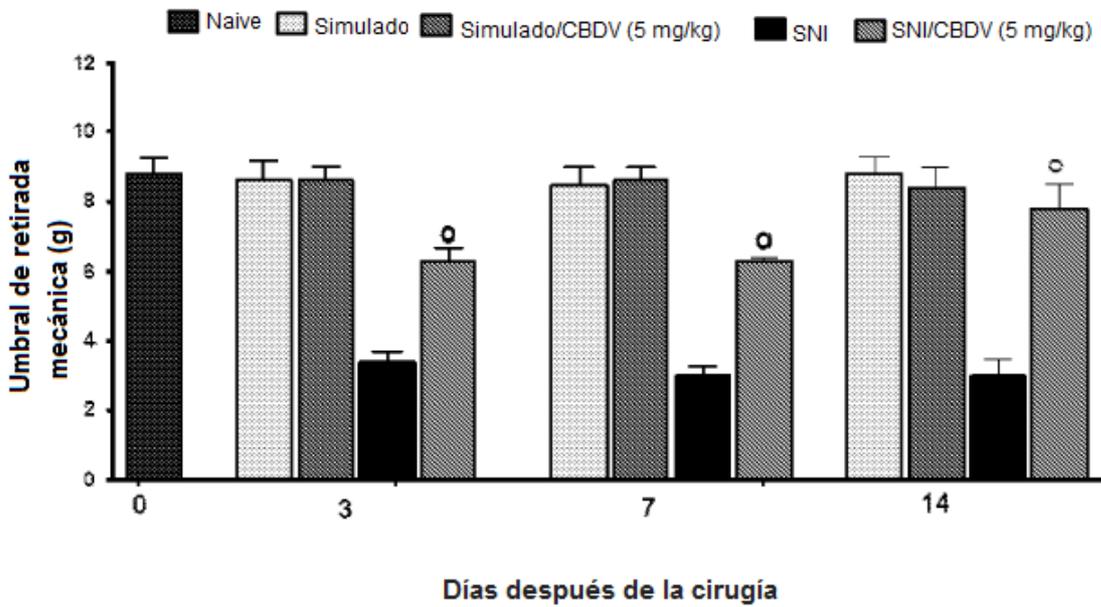
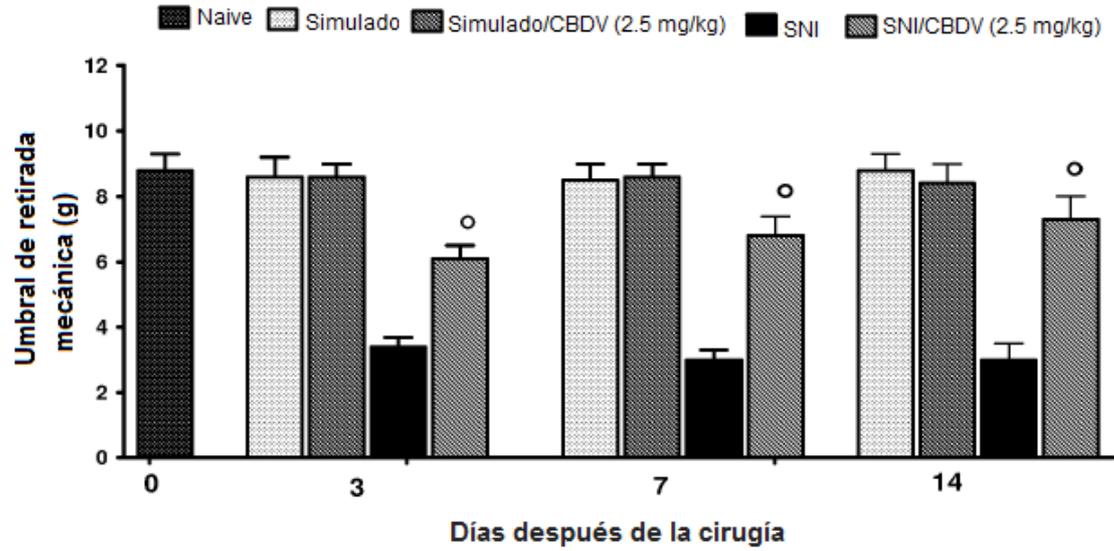


Figura 7

Efectos de tratamiento CBDV (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en la latencia de retirada térmica en ratones SNI

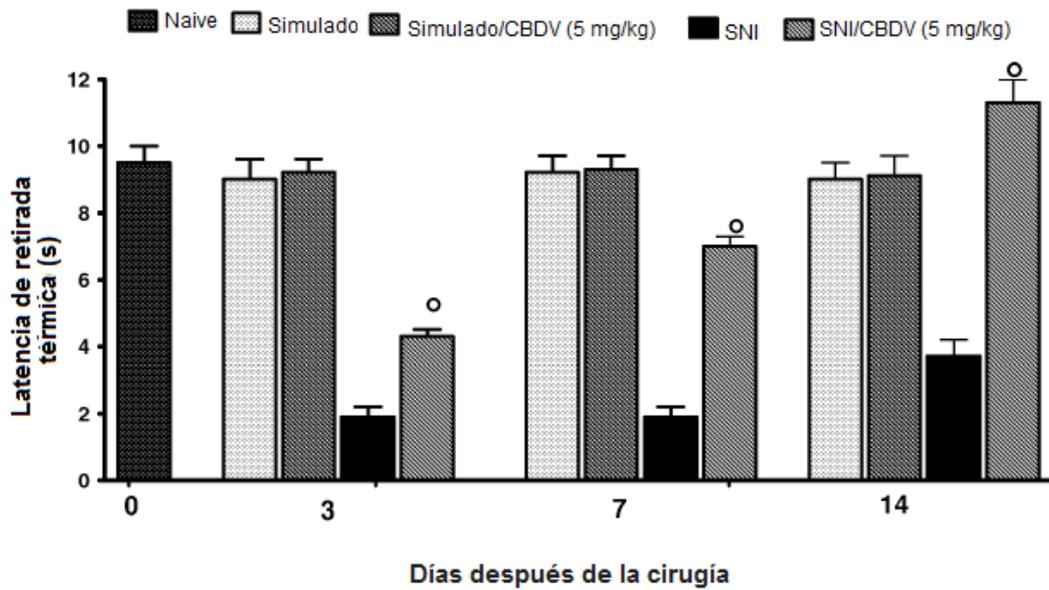
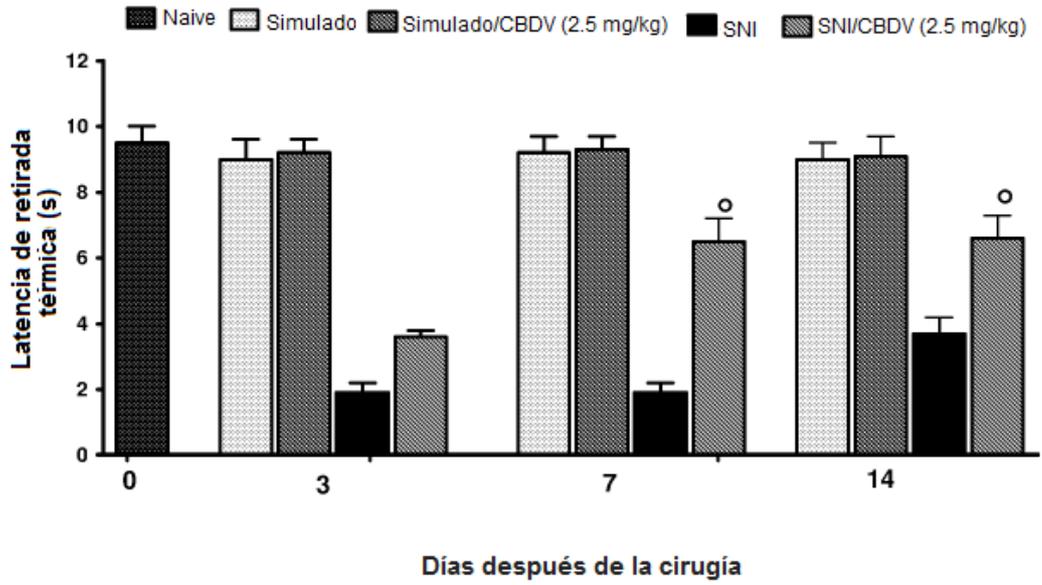


Figura 8

Efectos de tratamiento THCV (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en el umbral de retirada mecánica en ratones SNI

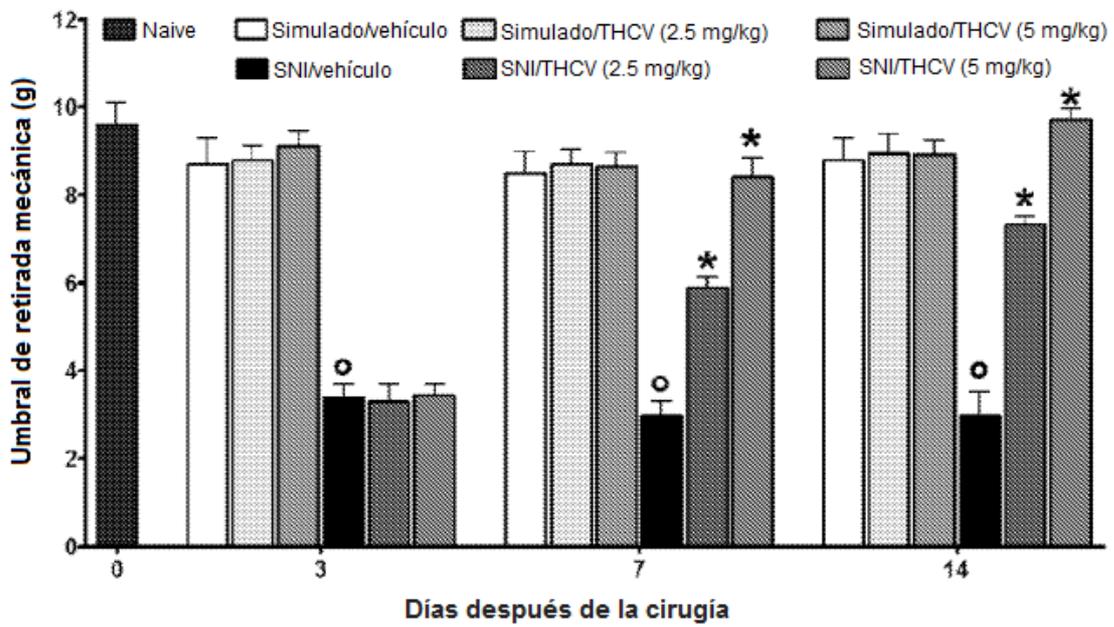


Figura 9

Efectos de tratamiento THCV (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en la latencia de retirada térmica en ratones SNI

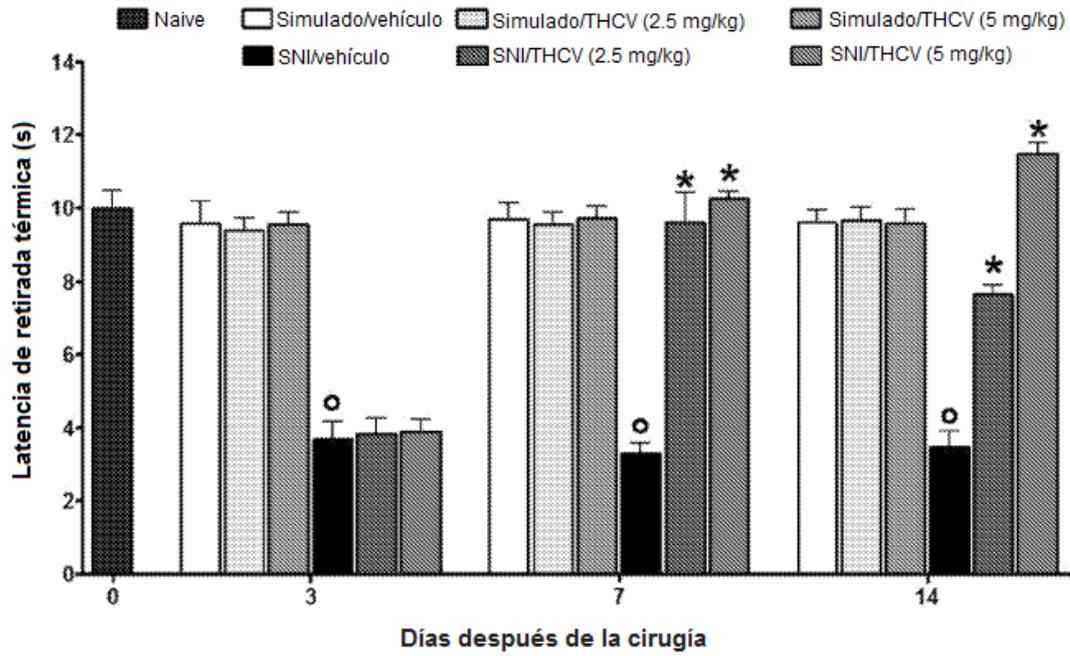


Figura 10

Efectos de tratamiento CBD (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en el umbral de retirada mecánica en ratones SNI

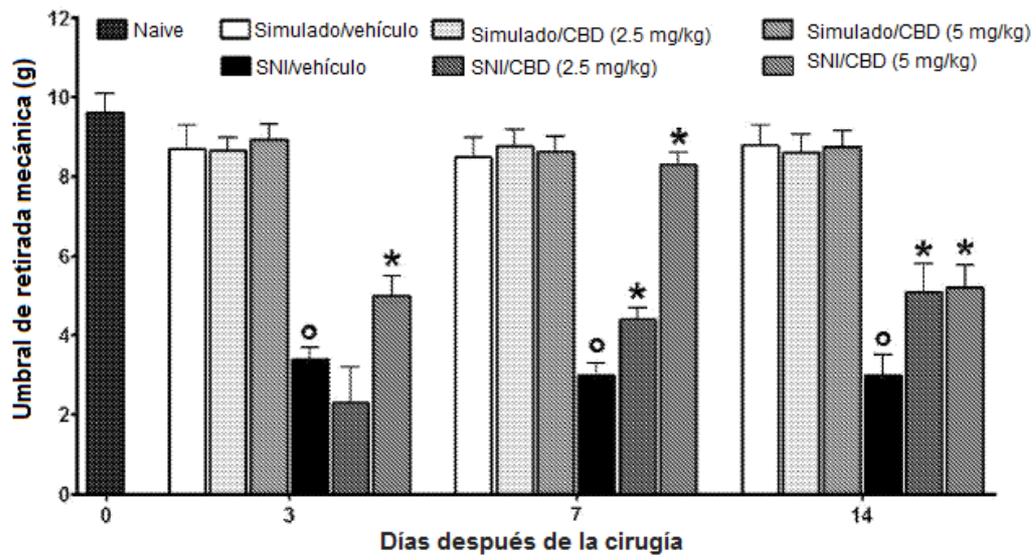


Figura 11

Efectos de tratamiento CBD (2.5 y 5 mg/kg, i.p.) en la latencia de retirada térmica en ratones SNI

