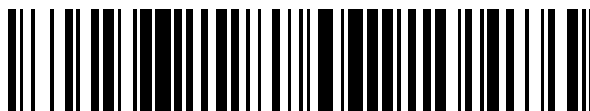


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 808**

51 Int. Cl.:

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.04.2014** **PCT/GB2014/051159**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014** **WO14170649**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2014** **E 14717843 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018** **EP 2986289**

54 Título: **Tetrahidrocannabivarina para uso en el tratamiento de náuseas y vómitos**

30 Prioridad:

18.04.2013 GB 201307047

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

11.04.2019

73 Titular/es:

GW RESEARCH LIMITED (100.0%)
Sovereign House, Vision Park, Histon
Cambridge, CB24 9BZ, GB

72 Inventor/es:

ROCK, ERIN;
PARKER, LINDA;
DUNCAN, MARNIE y
STOTT, COLIN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 708 808 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

Tetrahidrocannabivarina para uso en el tratamiento de náuseas y vómitos

La presente invención se refiere al uso de tetrahidrocannabivarina (THCV) en el tratamiento de náuseas y vómitos. Preferiblemente, el THCV se aísla y/o purifica a partir de extractos de plantas de cannabis.

5 Antecedentes de la invención.

Los efectos secundarios del agonista/antagonista inverso del receptor CB₁, rimonabant (SR141716; SR), en humanos incluyen náuseas y depresión (de Mattos Viana *et al.*, 2009; Despres, 2009). La náusea producida por SR y otro compuesto AM251 (McLaughlin *et al.*, 2005) es el resultado del agonismo inverso en el receptor CB₁ (Sink *et al.*, 2008). Las dosis equivalentes de AM251 produjeron aperturas condicionadas en ratas.

10 Se ha demostrado que el modelo de abertura condicionada (véase Parker *et al.*, 2008 para su revisión) detecta el efecto secundario nauseabundo de varios compuestos, incluidos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), los inhibidores de la fosfodiesterasa-4 y los agonistas inversos del receptor CB₁ (McLaughlin *et al.*, 2005; Sink *et al.*, 2008).

15 Además de producir náuseas por sí mismas, los agonistas inversos del receptor CB₁ (en dosis por debajo del umbral que no producen náuseas por sí mismas), SR (Parker *et al.*, 2003) y AM251 (Limebeer *et al.*, 2010), potencian las náuseas producidas por la toxina cloruro de litio (LiCl).

20 Los fitocannabinoides se han convertido recientemente en candidatos para aplicaciones terapéuticas, sin embargo, su utilidad puede ser limitada si exhiben efectos que producen náuseas. Gran parte de la investigación sobre los fitocannabinoides se ha concentrado en el compuesto psicoactivo, el THC y el cannabinoide primario no psicoactivo, el cannabidiol (CBD), que se encuentra en la marihuana. Se ha demostrado que las dosis bajas (0.5 mg/kg de THC y 5 mg/kg de CBD) de estos dos compuestos suprimen las aperturas condicionadas inducidas por toxinas en el modelo de roedor de náuseas condicionadas (Limebeer & Parker 1999; Parker *et al.*, 2002; Parker *et al.*, 2003).

25 Los efectos del fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) en el modelo de roedor de náuseas condicionadas eran desconocidos.

El trabajo reciente con THCV derivado de plantas y THCV sintético (0-4394) ha dilucidado sus efectos de comportamiento y mecanismo de acción. In vitro, el THCV actúa como un antagonista de los receptores CB₁ y CB₂ (Thomas *et al.*, 2005).

30 In vivo, también se ha demostrado que el THCV actúa como un antagonista del receptor CB₁ en dosis bajas (<3 mg/kg) (Pertwee *et al.*, 2007). THCV comparte la capacidad de AM251 para reducir la ingesta de alimentos y el peso corporal de ratones en ayunas y sin ayunar (Robinson *et al.*, 2007).

35 Se ha demostrado que el THCV suprime la actividad de las convulsiones (Hill *et al.*, 2010), reduce la inflamación y el dolor inflamatorio (Bolognini *et al.*, 2010), reduce el peso debido a la hipofagia (Riedel *et al.*, 2009), también es capaz de reducir los síntomas de la enfermedad de Parkinson, así como la progresión de la enfermedad (García *et al.*, 2011). Por lo tanto, es importante un examen más detenido de los posibles efectos secundarios nauseabundos del THCV.

La Patente GB2384707B describe el efecto antiemético de CBD y CBDA usando el modelo de náusea de *suncus murinus*.

40 Los solicitantes han evaluado si el fitocannabinoide produce náuseas y potencia las náuseas inducidas por toxinas. Debido a que se sabe que el THCV puede comportarse como un antagonista de CB₁ y comparte la capacidad de SR y AM251 para reducir la ingesta de alimentos in vivo, es probable que este fitocannabinoide produzca náuseas y potencie las náuseas inducidas por toxinas.

45 Sorprendentemente, los solicitantes han descubierto que el THCV no producía náuseas ni potenciaba las náuseas inducidas por toxina y, más significativamente, a altas dosis actuaba realmente como un antiemético. Como tal, el THCV es un candidato potencial para su uso en el tratamiento de náuseas y vómitos.

Breve resumen de la divulgación

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona el fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para uso en el tratamiento de náuseas y/o vómitos.

Preferiblemente, las náuseas y/o los vómitos son causados por los efectos de un medicamento.

50 Más preferiblemente, la medicación es un medicamento quimioterapéutico.

Preferiblemente, el THCV está presente en una dosis diaria eficaz para reducir o aliviar las náuseas y/o vómitos.

La dosis equivalente en humanos (HED) se puede estimar usando la siguiente fórmula:

$$\text{HED} = \text{Dosis del animal (mg/kg)} \text{ multiplicado por } \frac{K_m \text{ de animal}}{K_m \text{ de humano}}$$

La K_m para una rata es 6 y la K_m para un humano es 37.

- 5 Más preferiblemente, la dosis diaria eficaz en humanos de THCV está entre 1 mg y 2000 mg. Aún más preferiblemente, la dosis diaria eficaz de THCV en humanos está entre 10 mg y 1000 mg. Más preferiblemente mayor o igual a 50 mg, a 75 mg, a 100 mg, a 150 mg de THCV.

Preferiblemente, el THCV se empaqueta para su uso durante un período de tratamiento prolongado.

Más preferiblemente, el período de tratamiento prolongado es de al menos 7 días.

- 10 El THCV se puede proporcionar en combinación con una o más sustancias medicinales.

El THCV puede estar en una forma aislada o sustancialmente pura. Alternativamente, el THCV puede estar en forma de una sustancia farmacológica botánica (BDS).

Cuando el THCV está en forma de un BDS, preferiblemente se eliminó todo o una proporción sustancial de tetrahidrocannabinol (THC).

- 15 En esta especificación, se usan los siguientes términos y se pretende que tengan los siguientes significados/definiciones:

Los "cannabinoides" son un grupo de compuestos que incluyen los endocannabinoides, los fitocannabinoides y aquellos que no son endocannabinoides ni fitocannabinoides, en lo sucesivo los "sintocannabinoides".

- 20 Los "endocannabinoides" son cannabinoides endógenos, que son ligandos de alta afinidad de los receptores CB1 y CB2.

Los "fitocannabinoides" son cannabinoides que se originan en la naturaleza y se pueden encontrar en la planta de cannabis. Los fitocannabinoides pueden estar presentes en un extracto que incluye una sustancia farmacológica botánica, aislada o reproducida sintéticamente.

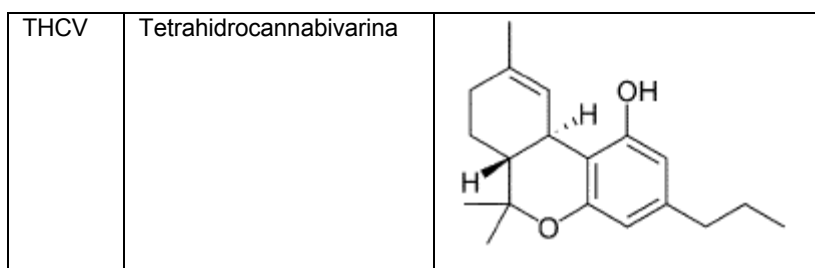
- 25 Los "sintocannabinoides" son aquellos compuestos capaces de interactuar con los receptores de cannabinoides (CB1 y/o CB2) pero no se encuentran de forma endógena o en la planta de cannabis. Los ejemplos incluyen WIN 55212 y SR141716 (rimonabant).

Un "fitocannabinoides aislado" es uno que se extrajo de la planta de cannabis y se purificó hasta tal punto que se eliminaron todos los componentes adicionales, tales como los cannabinoides secundarios y menores y la fracción no cannabinoide.

- 30 Un "cannabinoides sintético" es uno que se ha producido mediante síntesis química; este término incluye la modificación de un fitocannabinoides aislado, formando, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 Una "sustancia farmacológica botánica" o "BDS" se define en the Guidance for Industry Botanical Drug Products Guidance, June 2004, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research como: "Un fármaco derivado de una o más plantas, algas u hongos microscópicos. Se prepara a partir de materias primas botánicas mediante uno o más de los siguientes procesos: pulverización, decocción, expresión, extracción acuosa, extracción etanólica u otros procesos similares". Una sustancia farmacológica botánica no incluye una sustancia altamente purificada o modificada químicamente derivada de fuentes naturales. De este modo, en el caso del cannabis, los BDS derivados de las plantas de cannabis no incluyen cannabinoides de grado farmacopea altamente purificados

La estructura del fitocannabinoides THCV es como se muestra a continuación:



Para los fines de esta invención, el término "tratamiento" pretende abarcar la reducción de vómitos y náuseas. Tales agentes se conocen a menudo como "antieméticos". Los antieméticos se usan por lo general para tratar o reducir los vómitos y/o las náuseas causadas por enfermedades tales como la gastroparesia, la migraña, el rotavirus, el vértigo, la gastroenteritis viral y otras enfermedades que causan náuseas y/o vómitos, mareos por movimiento o los efectos secundarios de medicamentos tales como analgésicos opioides, anestésicos generales y quimioterapia. Una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de fitocannabinoide que logra este objetivo.

Breve descripción de los dibujos

Las realizaciones de la invención se describen adicionalmente en lo que sigue con referencia a los dibujos adjuntos, en los que

La figura 1 muestra el número medio ($\pm$ sem) de aperturas en el ensayo provocado por una solución de sacarina al 0.1% previamente emparejada con cada compuesto durante el ensayo de prueba libre de fármaco.

La figura 2 muestra el número medio ($\pm$ sem) de aperturas provocadas por una solución de sacarina al 0.1% previamente emparejada con LiCl durante el ensayo de prueba TR libre de fármacos.

Descripción detallada

Los compuestos SR141716 (SR) y AM251 producen náuseas y potencian las náuseas inducidas por toxinas. En este documento, el fitocannabinoide, tetrahidrocannabivarina (THCV) se evaluó para determinar si también producía náuseas y náuseas inducidas por toxinas potenciadas.

Los siguientes ejemplos demuestran la eficacia del fitocannabinoide en el modelo de roedor de náuseas condicionadas.

Si un compuesto produce náuseas, se espera que: 1) produzca reacciones de aperturas condicionadas a un sabor novedoso con el que esté emparejado (Ejemplo 1), y 2) mejore los efectos nauseabundos de otra toxina, esto es, produzca la potenciación de apertura condicionada inducida por LiCl (Ejemplo 2).

Si el THCV no produce una apertura y no aumenta la apertura inducida por LiCl, es probable que este compuesto sea útil en el tratamiento de las náuseas y los vómitos.

Ejemplo 1: el potencial de THCV para producir aperturas condicionadas

Materiales y métodos

Animales: Los procedimientos fueron según el the Canadian Council on Animal Care (CCAC). El protocolo fue aprobado por the Institutional Animal Care Committee, que está acreditado por el CCAC.

Las ratas Sprague-Dawley macho naive, obtenidas de Charles River Laboratories (St Constant, Quebec) se alojaron en jaulas de caja de zapatos en el alojamiento de la colonia a una temperatura ambiente de 21 °C con un programa de luz/oscuridad 12/12 (luces apagadas a las 8 de la mañana) y mantenidos en alimentos y agua ad libitum.

Fármacos y materiales: todos los compuestos cannabinoides se prepararon en un vehículo (VEH) de etanol/Cremophor (Sigma)/solución salina (SAL; 1: 1: 18) y se administraron por vía intraperitoneal (i.p.). Se preparó LiCl (Sigma) en una solución 0.15 M con agua estéril y se administró i.p. a un volumen de 20 ml/kg (127.2 mg/kg) en el ejemplo 2.

Se preparó SR a 2.5, 10 y 20 mg/kg y se administró a un volumen de 2 ml/kg. El CBDV se preparó a 2.5 y 10 mg/kg y se administró a un volumen de 2 ml/kg. Se preparó una dosis alta de CBDV a 200 mg/kg y se administró a un volumen de 10 ml/kg. El THCV se preparó a 2.5, 10 y 20 mg/kg y se administró a un volumen de 2 ml/kg. AM251 se preparó a 10 mg/kg y se administró a un volumen de 2 ml/kg. El THC se preparó a 2.5 y 10 mg/kg y se administró a un volumen de 2 ml/kg.

Procedimientos: las ratas se implantaron con cánulas intraorales bajo anestesia con isofluorano. Tras la recuperación de la cirugía (al menos 3 días), las ratas recibieron un ensayo de adaptación en el que se colocaron en la cámara de reactividad del sabor (TR) con su cánula conectada a una bomba de infusión para el suministro de líquido. Se infundió agua en su cánula intraoral durante 2 min a una velocidad de 1 ml/min.

- 5 Las cámaras TR estaban hechas de plexiglás transparente (22.5 x 26 x 20 cm) que se posaban en una mesa con una tapa de cristal transparente. Un espejo debajo de la cámara en un ángulo de 45° facilitó la visualización de la superficie ventral de la rata para observar las respuestas orofaciales.

- 10 El día siguiente al ensayo de adaptación, las ratas recibieron un ensayo de acondicionamiento durante el cual se infundieron intraoralmente con una solución de sacarina al 0.1% durante 2 minutos a una velocidad de 1 ml/min. Inmediatamente después de la infusión de sacarina, a estos (n = 10/grupo, excepto AM251 con n = 6) se les inyectó: VEH (1/1/18: alcohol/cremaphor/solución salina), 10 mg/kg de SR, 20 mg/kg de SR, 10 mg/kg de AM251, 10 mg/kg de THCV, 20 mg/kg de THCV, 10 mg/kg de CBDV o 200 mg/kg de CBDV.

- 15 Setenta y dos horas después del ensayo de acondicionamiento, las ratas fueron devueltas a la cámara TR e infundidas intraoralmente con una solución de sacarina al 0.1% y sus reacciones orofaciales se grabaron en video con el suministro de datos de la cámara de video conectada al ordenador. Las cintas de video luego son calificadas (a ½ velocidad) por un observador entrenado ciego a las condiciones experimentales para el comportamiento de aperturas (grandes aperturas de la boca y la mandíbula, con incisivos inferiores expuestos). Las cintas de video fueron calificadas por 2 evaluadores entrenados, lo que resultó en un puntaje extremadamente alto de confiabilidad entre evaluadores (r = 0.97).

20 Resultados

Los agonistas/antagonistas inversos CB₁, SR y AM251, produjeron más reacciones de aperturas condicionadas (reacciones de tipo náuseas) que cualquier otro grupo y ninguno de los otros fármacos probados produjo una apertura que difería de los controles de VEH.

- 25 La figura 1 presenta el número medio (± sem) de aperturas mostradas por los diversos grupos en el ejemplo 1. El análisis de varianza de una sola vía (ANOVA) reveló un efecto principal del grupo, F (7, 74) = 4.9; p < .001.

Según las pruebas de comparación de LSD, todas las dosis de los agonistas/antagonistas inversos de CB₁ (SR y AM251) produjeron aperturas significativamente más condicionadas cuando se emparejaron con la solución de sacarina que cualquiera de los otros compuestos (p's < 0.05).

- 30 Además, ninguno de los otros compuestos (a ninguna dosis probada) difería significativamente de los controles de VEH. El SR produjo ligeramente más aperturas a 20 mg/kg que a 10 mg/kg (p = 0.057).

En todas las dosis probadas, el THCV no produjo propiedades agonistas inversas aparentes cuando se comparó con VEH, pero SR y AM251 produjeron el efecto agonista inverso de las náuseas que no son producidas por los antagonistas del receptor neutro CB₁.

Conclusión

- 35 Los resultados del ejemplo 1 revelaron que cuando se emparejaba explícitamente con una solución de sacarina novedosa, ni el CBDV (10 o 200 mg/kg) ni el THCV (10 o 20 mg/kg) produjeron el perfil tipo náusea de las aperturas condicionadas producidas por los agonistas inversos del receptor CB₁, SR y AM251.

- 40 Dado que la apertura condicionada en ratas se produce solo por compuestos que producen náuseas y emesis en otras especies (véase Parker and Limebeer, 2008), estos resultados sugieren que el THCV no debería causar náuseas, un efecto que parece ser causado por los efectos agonistas inversos de CB₁ de SR y AM251.

Ejemplo 2: el potencial de THCV para potenciar la apertura acondicionada causada por LICI

Materiales y métodos

Los animales y los fármacos y los materiales fueron como se describe en el ejemplo 1 anterior.

- 45 Después de la recuperación de la cirugía de canulación intraoral, las ratas recibieron el ensayo de adaptación a la prueba de TR como se describe en el ejemplo 1 anterior. El día del acondicionamiento (prueba de palatabilidad de la sacarina), las ratas fueron inyectadas con VEH (n = 10), 2.5 mg/kg de SR (n = 10), 2.5 mg/kg de THC (n = 6), 10 mg/kg de THC (n = 7), 2.5 mg/kg de THCV (n = 10) o 10 mg/kg de THCV (n = 6), 2.5 mg/kg de CBDV (n = 10) o 200 mg/kg de CBDV (n = 13). Treinta minutos más tarde, cada rata recibió una infusión intraoral con una solución de sacarina al 0.1%, mientras que sus respuestas orofaciales se grabaron en video desde el espejo debajo de la cámara. Inmediatamente después de la infusión intraoral de 2 minutos de sacarina, las ratas fueron inyectadas con 20 ml/kg de LiCl 0.15 M.
- 50

Setenta y dos horas más tarde, las ratas recibieron un ensayo de prueba libre de fármaco, durante el cual recibieron una infusión intraoral de 2 minutos de solución de sacarina al 0.1% y se midió la frecuencia de las aperturas. Las cintas de video fueron luego calificadas (a 1/2 velocidad) por un observador ciego a las condiciones experimentales para la reacción hedónica de las protuberancias de la lengua (en el acondicionamiento y la prueba). Además, para determinar otros efectos no específicos del fármaco durante el acondicionamiento, las cintas de acondicionamiento se calificaron para los ataques de locomoción activa (movimiento hacia adelante de las patas en el suelo de la jaula).

Resultados

La figura 2 presenta el número medio ($\pm$ sem) de reacciones de aperturas condicionadas durante la prueba libre de fármaco, 72 h después del ensayo de acondicionamiento. El ANOVA de una vía reveló un efecto de grupo significativo, $F(7, 62) = 8.0$; $p < 0.001$.

Las pruebas de LSD posteriores revelaron que solo el Grupo 2.5 SR mostraba reacciones de aperturas inducidas por LiCl potenciadas en relación con el grupo VEH ($p < 0.025$).

Significativamente, el grupo que recibió 10 mg/kg de THCV no mostró reacciones de aperturas ($p < 0.001$).

Los grupos que recibieron 2.5 mg de CBDV ($p = 0.08$) o 2.5 mg de THCV ($p = 0.07$) mostraron reacciones de aperturas inducidas por LiCl ligeramente atenuadas en relación con el grupo VEH.

Los grupos que recibieron 200 mg de CBDV ($p < 0.05$), 2.5 mg de THC ($p < 0.02$) o 10 mg de THC ($p < 0.01$) atenuaron significativamente las reacciones de aperturas inducidas por LiCl.

2.5 mg de THCV ($p = 0.07$) mostró reacciones de aperturas inducidas por LiCl ligeramente atenuadas en relación con el grupo VEH.

Este patrón de resultados sugiere que el único compuesto que mejoró las náuseas inducidas por LiCl fue de 2.5 mg/kg de SR141716.

En una dosis de 10 mg/kg, el THCV realmente eliminó las náuseas inducidas por LiCl, en un grado mucho mayor que una dosis equivalente de THC, con el beneficio adicional de que el THCV no es psicoactivo como el THC. Una dosis de 200 mg/kg de CBDV produjo un efecto antináuseas estadísticamente significativo, pero este efecto fue menor que el producido por la alta dosis de THCV.

Conclusión

Este ejemplo evaluó el potencial de THCV para potenciar las náuseas producidas por LiCl. A dosis por debajo del umbral para producir náuseas por sí solos (2.5 mg/kg), tanto los tratamientos previos de SR (Parker and Mechoulam, 2003) como de AM251 (Limebeer et al., 2010) antes de un emparejamiento de sacarina-LiCl potenciaron las náuseas producidas por LiCl, como se muestra por la apertura potenciada que se muestra en el posterior ensayo de prueba libre de fármacos 72 horas después del acondicionamiento.

El grupo que fue pretratado con 2.5 mg/kg de SR mostró una apertura potenciada en relación con todos los otros grupos.

Los grupos pretratados con THCV, CBDV o THC mostraron reacciones de aperturas inducidas por LiCl atenuadas en relación con VEH.

De manera interesante, el grupo que recibió 10 mg/kg de THCV no mostró reacciones de aperturas durante la infusión intraoral de sacarina que ha sido combinada previamente con LiCl, lo que sugiere que bloqueó completamente las náuseas inducidas por LiCl, un efecto evidente con los fármacos que son agentes antináuseas tales como el ondansetrón.

A una dosis baja (2.5 mg/kg), el THCV actúa como un antagonista del receptor CB_1 (Thomas et al, 2005) y no aumenta las náuseas inducidas por LiCl, lo que se manifiesta como una potenciación de la apertura (como AM4113), lo que sugiere que es una antagonista neutral.

Por otra parte, a una dosis más alta de THCV (por ejemplo, 10 mg/kg), se suprimió la formación de aperturas inducidas por LiCl.

Conclusión general

En conclusión, a todas las dosis probadas, a diferencia de SR y AM251, el THCV tampoco: 1) produjo aperturas condicionadas por sí solo cuando se emparejó explícitamente con una solución de sacarina, ni 2) potenció aperturas condicionadas inducidas por LiCl.

El THCV produjo un efecto similar a la náusea en el ejemplo 2; es decir, el THCV bloqueó las náuseas inducidas por LiCl en una dosis superior a 2.5 mg/kg (en ratas). Esto equivaldría a una dosis equivalente humana superior a 0.4 mg/kg.

- 5 Tomados en conjunto, estos resultados sugieren que el THCV puede ser un agente terapéutico prometedor, desprovisto de síntomas asociados con el agonismo inverso del receptor CB₁ y sin el efecto psicotrópico asociado con el agonismo CB₁.

El THCV es, como tal, un candidato potencial para su uso en el tratamiento de las náuseas.

Referencias

- 10 Beyer CE, Dwyer JM, Piesla MJ, Platt BJ, Shen R, Rahman Z, et al. (2010). Depression-like phenotype following chronic CB₁ receptor antagonism. *Neurobiol Dis* 39: 148-155.
- Bolognini D, Costa B, Maione S, Comelli F, Marini P, Di Marzo V, et al. (2010). The plant cannabinoid Delta9-tetrahydrocannabivarin can decrease signs of inflammation and inflammatory pain in mice. *Br J Pharmacol* 160:677-687.
- 15 de Mattos Viana B, Prais HA & Daker MV (2009). Melancholic features related to rimonabant. *Gen Hosp Psychiatry* 31: 583-585.
- Despres JP (2009). Pleiotropic effects of rimonabant: clinical implications. *Curr Pharm Des* 15: 553-570.
- Garcia C, Palomo-Garo C, Garcia-Arencibia M, Ramos J, Pertwee R & Fernandez-Ruiz J (2011). Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid Delta-THCV in animal models of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol* 163: 1495-1506.
- 20 Hill AJ, Weston SE, Jones NA, Smith I, Bevan SA, Williamson EM, et al. (2010). Delta-Tetrahydrocannabivarin suppresses in vitro epileptiform and in vivo seizure activity in adult rats. *Epilepsia* 51: 1522-1532.
- Limebeer CL, Litt DE & Parker LA (2009). Effect of 5-HT₃ antagonists and a 5-HT(1A) agonist on fluoxetine-induced conditioned gaping reactions in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 203: 763-770.
- 25 Limebeer CL, Parker LA (1999). Delta-9-tetrahydrocannabinol interferes with the establishment and the expression of conditioned rejection reactions produced by cyclophosphamide: a rat model of nausea. *Neuroreport* 10: 3769-3772.
- Limebeer CL, Vemuri VK, Bedard H, Lang ST, Ossenkopp KP, Makriyannis A, et al. (2010). Inverse agonism of cannabinoid CB₁ receptors potentiates LiCl-induced nausea in the conditioned gaping model in rats. *Br J Pharmacol* 161: 336-349.
- 30 McLaughlin PJ, Winston KM, Limebeer CL, Parker LA, Makriyannis A & Salamone JD (2005). The cannabinoid CB₁ antagonist AM 251 produces food avoidance and behaviors associated with nausea but does not impair feeding efficiency in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 180: 286-293.
- Parker LA, Limebeer CL (2008). Cannabinoids in the management of nausea and vomiting In: Köfalvi A (ed). *Cannabinoids and the Brain*. Springer: NY, pp 259-273.
- 35 Parker LA, Mechoulam R (2003). Cannabinoid agonists and antagonists modulate lithium-induced conditioned gaping in rats. *Integr Physiol Behav Sci* 38: 133-145.
- Parker LA, Mechoulam R & Schlievert C (2002). Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis and its synthetic dimethylheptyl homolog suppress nausea in an experimental model with rats. *Neuroreport* 13: 567-570.
- 40 Parker LA, Mechoulam R, Schlievert C, Abbott L, Fudge ML & Burton P (2003). Effects of cannabinoids on lithium-induced conditioned rejection reactions in a rat model of nausea. *Psychopharmacology (Berl)* 166: 156-162.
- Parker LA, Rana SA & Limebeer CL (2008). Conditioned nausea in rats: assessment by conditioned disgust reactions, rather than conditioned taste avoidance. *Can J Exp Psychol* 62: 198-209.
- Pertwee RG, Thomas A, Stevenson LA, Ross RA, Varvel SA, Lichtman AH, Martin BR, Razdan RK (2007) The psychoactive plant cannabinoid, Δ^9 -tetrahydrocannabinol, is antagonized by Δ^8 - and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin in mice in vivo. *Br J Pharmacol*, 150: 586-594.
- 45 Riedel G, Fadda P, McKillop-Smith S, Pertwee RG, Platt B & Robinson L (2009). Synthetic and plant-derived cannabinoid receptor antagonists show hypophagic properties in fasted and non-fasted mice. *Br J Pharmacol* 156: 1154-1166.

- Sink KS, McLaughlin PJ, Wood JA, Brown C, Fan P, Vemuri VK, et al. (2008). The novel cannabinoid CB1 receptor neutral antagonist AM4113 suppresses food intake and food-reinforced behavior but does not induce signs of nausea in rats. *Neuropsychopharmacology* 33: 946-955.
- 5 Sink KS, Segovia KN, Sink J, Randall PA, Collins LE, Correa M, et al. (2010). Potential anxiogenic effects of cannabinoid CB1 receptor antagonists/inverse agonists in rats: comparisons between AM4113, AM251, and the benzodiazepine inverse agonist FG-7142. *Eur Neuropsychopharmacol* 20: 112-122.
- Thomas A, Stevenson LA, Wease KN, Price MR, Baillie G, Ross RA, et al. (2005). Evidence that the plant cannabinoid Delta9-tetrahydrocannabivarin is a cannabinoid CB1 and CB2 receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 146: 917-926.
- 10 Thomas A., Baillie GL, Phillips AM, Razdan RK, Ross RA, Pertwee RG (2007). Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists. *Br J Pharmacol* 150: 613-623.

REIVINDICACIONES

1. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para usar en el tratamiento de náuseas y/o vómitos.
2. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para uso según la reivindicación 1, en el que las náuseas y/o vómitos son causados por los efectos de un medicamento.
- 5 3. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para uso según la reivindicación 2, en el que el medicamento es un medicamento quimioterapéutico.
4. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los THCV están presentes en una dosis diaria eficaz para reducir o aliviar las náuseas y/o vómitos.
- 10 5. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para uso según la reivindicación 4, en el que la dosis diaria eficaz de THCV es entre 1 mg y 2000 mg.
6. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para uso según la reivindicación 5, en el que la dosis diaria eficaz de THCV es entre 10 mg y 1000 mg.
7. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los cannabinoides se envasan para uso durante un período de tratamiento prolongado.
- 15 8. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para uso según la reivindicación 7, en el que el período de tratamiento prolongado es de al menos 7 días.
9. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en combinación con una o más otras sustancias medicinales.
- 20 10. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el THCV está en una forma aislada o sustancialmente pura.
11. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el THCV está en forma de una sustancia farmacológica botánica.
- 25 12. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para su uso según la reivindicación 11, en el que se ha eliminado la totalidad o una proporción sustancial de tetrahidrocannabinol (THC).

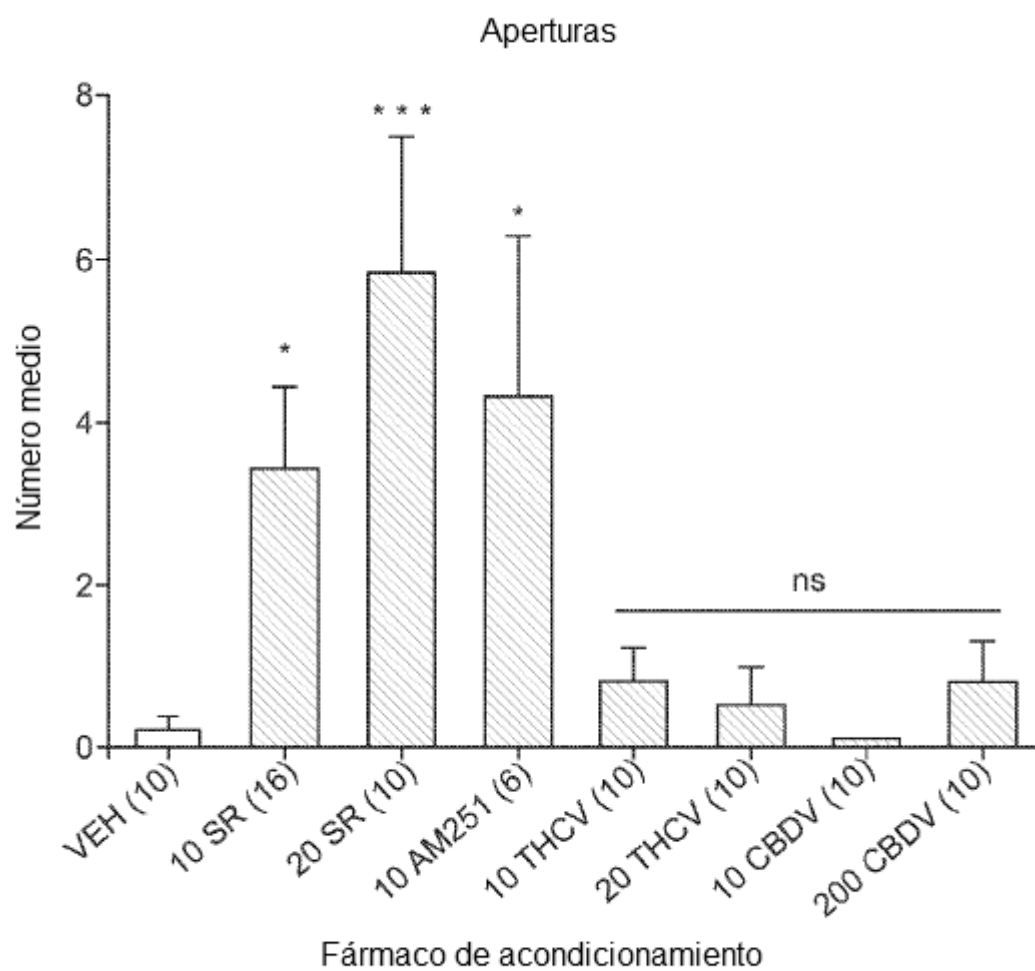


Fig. 1

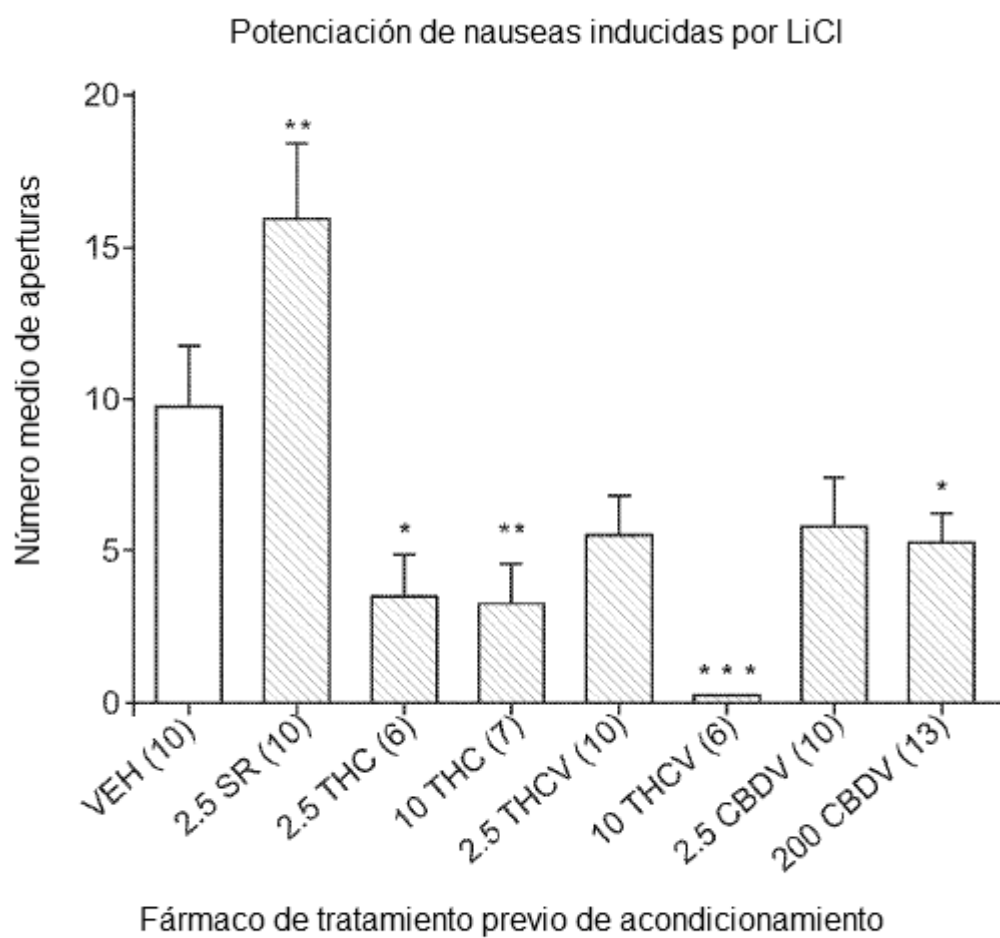


Fig. 2