

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 863**

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2015 PCT/GB2015/051894**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15198078**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2015 E 15733514 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3160457**

54 Título: **7-hidroxi-cannabidivarín (7-OH-CBDV) para usar en el tratamiento de la epilepsia**

30 Prioridad:

27.06.2014 GB 201411496

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

29.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STOTT, COLIN;
JONES, NICK;
WHALLEY, BENJAMIN;
STEPHENS, GARY y
WILLIAMS, CLAIRE**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 769 863 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

7-hidroxi-cannabidivarín (7-OH-CBDV) para usar en el tratamiento de la epilepsia

5 La presente invención se refiere a 7-hidroxi-cannabidivarín (7-OH-CBDV) en una forma pura, aislada o sintética para usar como un medicamento. La invención se refiere además a 7-OH CBDV para usar en el tratamiento de la epilepsia.

Preferentemente, el 7-OH-CBDV se aísla de las plantas para producir un extracto altamente purificado o puede reproducirse sintéticamente.

10 Antecedentes de la invención

15 La epilepsia ocurre en aproximadamente el 1 % de la población mundial (Thurman y otros, 2011) de los cuales el 70 % son capaces de controlar adecuadamente sus síntomas con los fármacos antiepilépticos (AED) existentes. Sin embargo, el 30 % de este grupo de pacientes, (Eadie y otros, 2012), son incapaces de estar libres de crisis por los AED que están disponibles y, como tales, se denominan que sufren de "epilepsia resistente al tratamiento" (TRE).

20 Hay varios tipos diferentes de AED disponibles para tratar la epilepsia, algunos de los AED más comunes definidos por sus mecanismos de acción se describen en las siguientes tablas:

Ejemplos de AED de estrecho espectro

AED de estrecho espectro	Mecanismo
Fenitoína	Canal de sodio
Fenobarbital	GABA/canal de calcio
Carbamazepina	Canal de sodio
Oxcarbazepina	Canal de sodio
Gabapentina	Canal de calcio
Pregabalina	Canal de calcio
Lacosamida	Canal de sodio
Vigabatrina	GABA

Ejemplos de AED de amplio espectro

AED de amplio espectro	Mecanismo
Ácido valproico	GABA / canal de Sodio
Lamotrigina	Canal de sodio
Topiramato	GABA / canal de Sodio
Zonisamida	GABA / Canal de calcio / sodio
Levetiracetam	Canal de calcio
Clonazepam	GABA
Rufinamida	Canal de sodio

55 Los individuos que desarrollan epilepsia durante los primeros años de vida a menudo son difíciles de tratar y, como tales, a menudo se denominan resistentes al tratamiento. Los niños que sufren crisis frecuentes en la infancia a menudo se quedan con daños neurológicos que pueden causar retrasos cognitivos, conductuales y motores.

60 La epilepsia infantil es un trastorno neurológico relativamente común en niños y adultos jóvenes con una prevalencia de aproximadamente 700 por 100 000. Esto es el doble del número de adultos epilépticos por población.

65 Cuando un niño o adulto joven presenta una crisis, normalmente se llevan a cabo investigaciones para investigar la causa. La epilepsia infantil puede causarse por muchos síndromes y mutaciones genéticas diferentes y, como tal, el diagnóstico para estos niños puede tomar algún tiempo.

La epilepsia infantil se refiere a los muchos síndromes y mutaciones genéticas diferentes que pueden producir epilepsia en la infancia. Ejemplos de algunos de estos son los siguientes: Síndrome de Dravet; Epilepsia de ausencia mioclónica;

síndrome de Lennox-Gastaut; Epilepsia generalizada de origen desconocido; Mutación CDKL5; síndrome de Aicardi; polimicrogiria bilateral; Dup15q; SNAP25; y síndrome epiléptico por infección febril (FIREs); epilepsia rolándica benigna; epilepsia mioclónica juvenil; espasmo infantil (síndrome de West); y síndrome de Landau-Kleffner. La lista anterior no es exhaustiva, ya que existen muchas epilepsias infantiles diferentes.

5

Ejemplos de AED usados específicamente en la epilepsia infantil.

AED	Mecanismo
Clobazam	GABA
Estiripentol	GABA

10

15

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) en el 2011 reclasificó los viejos términos de crisis "generales" y "parciales". El nuevo término "crisis generalizada" se refiere a las crisis conceptualizadas como originadas en algún punto dentro del cerebro y que se conectan rápidamente a las redes distribuidas bilateralmente.

20

El nuevo término "crisis focal" ahora se refiere a crisis conceptualizadas como originadas en algún punto dentro del cerebro y limitadas a un hemisferio.

La etiología de la epilepsia también ha sido reclasificada por el ILAE como de origen genético; origen estructural o metabólico; o de origen desconocido.

25

Ahora también existe una clasificación no específica para los tipos de crisis focales, por lo tanto, los términos crisis parcial compleja y parcial simple ya no se usan.

30

Existen varios modelos animales diferentes que pueden usarse para probar la eficacia de los compuestos como anticonvulsivos. Estos incluyen el modelo inducido por pentilentetrazol (PTZ) de crisis generalizadas y el modelo de electrochoque máximo (MES) de crisis generalizadas.

35

En los últimos cuarenta años se han realizado varios estudios en animales sobre el uso del cannabidiol cannabinoide no psicoactivo (CBD) para tratar las crisis. Por ejemplo, Consroe y otros, (1982) determinaron que el CBD pudo prevenir crisis en ratones después de la administración de fármacos proconvulsivos o una corriente eléctrica.

Estudios en adultos epilépticos también se hicieron en los últimos cuarenta años con CBD. Cunha y otros informaron que la administración de CBD a ocho pacientes adultos con epilepsia generalizada resultó en una marcada reducción de las crisis en 4 de los pacientes (Cunha y otros, 1980).

40

Un estudio en 1978 proporcionó 200 mg/día de CBD puro a cuatro pacientes adultos, dos de los cuatro pacientes quedaron libres de crisis, mientras que en el resto la frecuencia de crisis no cambió (Mechoulam y Carlini, 1978).

Carlini y otros en 1981 describieron otro estudio donde se proporcionó CBD a voluntarios sanos, pacientes insomnes y epilépticos. Siete de los ocho pacientes epilépticos describieron una mejora en su condición.

45

En contraste con los estudios descritos anteriormente, un estudio abierto informó que 200 mg/día de CBD puro fue inefectivo para controlar las crisis en doce pacientes adultos institucionalizados (Ames y Cridland, 1986).

50

En los últimos cuarenta años de investigación, se han aprobado más de treinta fármacos para el tratamiento de la epilepsia, ninguno de los cuales son cannabinoides. De hecho, parece haber un prejuicio contra los cannabinoides, posible debido a la naturaleza programada de estos compuestos y/o al hecho de que el THC, que es un psicoactivo conocido, ha sido atribuido como un proconvulsivo (Consroe y otros, 1977).

55

Más recientemente, el solicitante descubrió que los cannabinoides CBD y CBDV son efectivos en modelos animales de epilepsia. Por ejemplo el documento EP 2,448,637 describe el uso de CBD en el tratamiento de crisis parciales y el documento WO 2011/121351 describe el uso de CBDV en el tratamiento de la epilepsia. Hill y otros (2012) y Amada y otros (2013) ambos también describen el uso de CBDV en el tratamiento de la epilepsia. Jones y otros (2012) describe la actividad anticonvulsiva del CBD en modelos animales.

60

Además el documento GB 2495118 describe el uso de una composición farmacéutica que comprende una combinación de CBDV y CBD.

65

La producción sintética del metabolito de CBD, 7-hidroxi-cannabidiol, (7-OH CBD) se describe en el documento WO 01/95899 además de muchos otros derivados de CBD. El compuesto se probó en un modelo de inflamación y se encontró ser efectivo. La solicitud sugiere que el compuesto puede usarse como un analgésico, ansiolítico, anticonvulsivo, neuroprotector, antipsicótico y antiinflamatorio en función de los mecanismos que el compuesto muestra en el modelo de inflamación. Sin embargo, no se presentan datos para respaldar el uso de 7-OH-CBD como un anticonvulsivo.

Hasta la fecha no se han realizado estudios sobre el efecto anticonvulsivo de los metabolitos de CBD y CBDV.

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que un metabolito de CBD, 7-hidroxi-cannabidiol, (7-OH CBD) y un metabolito de CBD, 7-hidroxi-cannabidivarín, (7-OH CBDV) son efectivos en el tratamiento de la epilepsia. Los metabolitos parecen ser más efectivos que sus compuestos originales en ciertos aspectos del control de crisis.

Breve resumen de la descripción

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona 7-hidroxi-cannabidivarín (7-OH-CBDV) en una forma pura, aislada o sintética para usar como un medicamento.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona 7-hidroxi-cannabidivarín (7-OH-CBDV) en una forma pura, aislada o sintética para usar en el tratamiento de la epilepsia.

En una modalidad, el 7-hidroxi-cannabidivarín (7-OH-CBDV) en una forma pura, aislada o sintética es para usar en combinación con 7-hidroxi-cannabidiol (7-OH-CBD) en una forma pura, aislada o sintética.

En una modalidad, el 7-hidroxi-cannabidivarín (7-OH-CBDV) es para usar en combinación con uno o más fármacos antiepilépticos (AED) concomitantes.

Preferentemente, uno o más AED se seleccionan del grupo que consiste en: clobazam; levetiracetam; topiramato; estiripentol; fenobarbital; lacosamida; ácido valproico; zonisamida; perampanel; y fosfenitoína.

Preferentemente, el 7-OH-CBDV es para usar a una dosis de entre 1 y 2000 mg/kg.

Preferentemente, el 7-OH-CBDV puede formularse para administración por separado, secuencial o simultáneamente con el 7-OH-CBD o la combinación puede proporcionarse en una forma de dosificación única.

Se prevé que la composición se administre como una solución líquida oral. Otros modos de administración que incluyen sólidos, semisólidos, geles, atomizadores, aerosoles, inhaladores, vaporizadores, enemas y supositorios son formas alternativas de administración. Tales medicamentos podrían administrarse por vía oral, bucal, sublingual, respiratoria, nasal y rectal.

Breve descripción de las figuras

Las modalidades de la invención se describen a continuación con referencia a los dibujos acompañantes, en los cuales: La Figura 1 muestra CBDV y CBD, y sus metabolitos 7-OH en el modelo PTZ de crisis aguda.

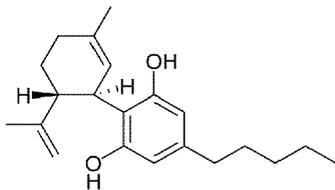
Leyenda de las figuras:

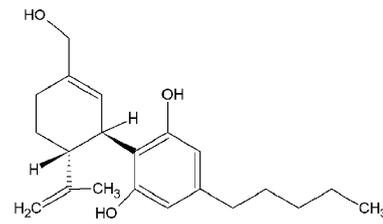
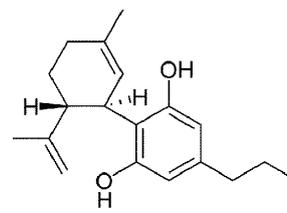
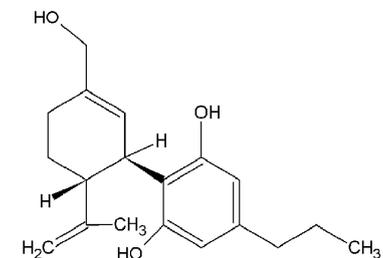
Figura 1. El CBDV y el 7-OH CBDV se dosificaron a 200 mg/kg, y el CBD y el 7-OH CBD se dosificaron a 100 mg/kg (A) Máxima gravedad de crisis observada (la gravedad media en gris, el recuadro representa el rango intercuartil, los bigotes representan los máximos y mínimos; prueba de Kruskal-Wallis, con una prueba post-hoc de Mann-Whitney U) (B) Mortalidad (prueba de Chi-cuadrado, con una prueba post-hoc exacta de Fisher) (C) Animales que presentan crisis tónico-clónicas (prueba de Chi-cuadrado, con una prueba post-hoc exacta de Fisher) (D) Latencia hasta el inicio de la crisis (mediana con rango intercuartil; prueba de Kruskal-Wallis, con una prueba post-hoc de Mann-Whitney U). n = 11 para cada dosis, * = p≤0,05, ** = p≤0,01.

Definiciones

Las definiciones de algunos de los términos usados para describir la invención se detallan más abajo:

Los cannabinoides descritos en la presente solicitud se enumeran más abajo junto con sus abreviaturas estándar.

CBD	Cannabidiol	
-----	-------------	--

5 10	7-OH-CBD 7-hidroxi-cannabidiol	
15 20	CBDV Canabidivarín	
25 30	7-OH-CBDV 7-hidroxi-cannabidivarín	

La tabla anterior no es exhaustiva y simplemente detalla los cannabinoides que se identifican en la presente solicitud para referencia. Hasta ahora se han identificado más de 60 cannabinoides diferentes y estos cannabinoides se pueden dividir en diferentes grupos de la siguiente manera: Fitocannabinoides; Endocannabinoides y Cannabinoides sintéticos (que pueden ser nuevos cannabinoides o fitocannabinoides o endocannabinoides producidos sintéticamente).

Los "metabolitos cannabinoides" son metabolitos a partir de los cannabinoides que se originan cuando el cannabinoide original se metaboliza o descompone. Los metabolitos cannabinoides pueden aislarse de las plantas para producir un extracto altamente purificado o pueden reproducirse sintéticamente.

Los "metabolitos cannabinoides altamente purificados" se definen como los cannabinoides que se extrajeron de la planta cannabis y se purificaron en la medida en que se eliminaron otros cannabinoides y componentes no cannabinoides que se extrajeron conjuntamente con los cannabinoides, de modo que el cannabinoide altamente purificado es mayor que 90 %, más preferiblemente mayor que 95%, lo más preferiblemente mayor que 98 % (p/p) puro.

Los metabolitos cannabinoides pueden fabricarse sintéticamente y/o producirse a partir del cannabinoide original mediante métodos enzimáticos.

Los fitocannabinoides pueden obtenerse como la forma neutral (forma descarboxilada) o la forma de ácido carboxílico en dependencia del procedimiento usado para extraer los cannabinoides. Por ejemplo se conoce que el calentamiento de la forma de ácido carboxílico provocará que la mayoría de la forma de ácido carboxílico se descarboxile hacia la forma neutral.

La dosis equivalente humana (HED) puede estimarse mediante el uso de la siguiente fórmula:

$$HED = \text{Dosis animal (mg/kg)} \text{ multiplicado por } \frac{K_m \text{ Animal}}{K_m \text{ Humana}}$$

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

Por lo tanto, para un humano de aproximadamente 60 kg, una dosis de 200 mg/kg en rata equivaldría a una dosis diaria humana de aproximadamente 2000 mg.

Descripción detallada

Los siguientes ejemplos describen por primera vez la actividad anticonvulsiva de los metabolitos del CBD, es decir, 7-OH-CBD y CBDV, es decir, 7-OH-CBDV.

Ejemplo 1: eficacia del 7-hidroxi cannabidiol (7-oh-cbd) y 7-hidroxi cannabidivarín (7-oh-cbdv) en el modelo ptz de crisis

5 Materiales y Métodos

Compuestos:

10 Los compuestos 7-OH CBD y 7-OH-CBDV nunca se han probado en un modelo de epilepsia y, como tal, los efectos se examinaron a un nivel de una dosis para determinar la eficacia.

Los hidroximetabolitos de CBD y CBDV también se probaron contra sus cannabinoides originales que se usaron como controles positivos. La siguiente tabla detalla las dosis usadas en este estudio.

Compuesto	Dosis (mg/kg)
Vehículo	-
CBDV	200
7-OH-CBDV	200
CBD	100
7-OH CBD	100

25 Metodología general para el modelo PTZ

Animales

30 Ratas machos Wistar (P24-29; 75-110g) se usaron para evaluar los efectos de los cannabinoides mencionados anteriormente sobre el modelo PTZ de crisis generalizadas. Los animales se habituaron al ambiente de la prueba, jaulas, protocolo de inyección y manejo antes de la experimentación. Los animales se alojaron en una habitación a 21°C en un ciclo de 12 horas de luz:oscuridad (luces en 0900) en 50% humedad, con libre acceso a alimento y agua.

Configuración experimental

35 Cinco tanques de metacrilato (RTM) de 6L con tapas se colocaron en un solo banco con divisores entre ellos. Cámaras de circuito cerrado de televisión (CCTV) se montaron sobre los divisores para observar el comportamiento de la rata. Las cámaras Sony CCD Topica (Bluecherry, Estados Unidos) se unieron a través de cables BNC a una PC de bajo ruido a través de tarjetas de captura digital Brooktree (Bluecherry, Estados Unidos). El programa Zoneminder (<http://www.zoneminder.com>) se usó para supervisar las ratas, iniciar y terminar las grabaciones, y tener el control de los archivos de vídeo. Se usaron scripts de Linux (RTM)internos para codificar los archivos de vídeo en un formato adecuado para su posterior análisis fuera de línea

Protocolos experimentales

45 En el día de la prueba, los animales recibieron una inyección IP con cualquiera de los cannabinoides (o un volumen coincidente del vehículo de cannabinoides) (1:1:18 etanol: Cremophor:0,9% p/v de solución de NaCl), que sirvió como grupo de control negativo. Los animales se observaron luego por 30 minutos, después de los cuales recibieron una inyección IP de 70 o 80 mg/kg de PTZ. Los controles negativos del vehículo se realizaron en paralelo con sujetos dosificados con cannabinoides. Después de recibir una dosis de PTZ, los animales se observaron y grabaron en vídeo para determinar la gravedad de crisis y la latencia de varios tipos de comportamiento de crisis (ver análisis *in vivo*, más abajo). Los animales se filmaron por media hora después del último signo de crisis, y regresaron después a su jaula.

Análisis in vivo

55 Los animales se observaron durante los procedimientos experimentales, pero todo el análisis se realizó fuera de línea en los archivos de vídeo grabados al usar el programa de análisis de comportamiento El Observador (Noldus, Países Bajos). Se usó un sistema de puntuación de la gravedad de crisis para determinar los niveles de crisis experimentados por los sujetos (Tabla 1). Todos los signos de crisis se detallaron para todos los animales.

Tabla 1 Escala de puntuación de gravedad de crisis

Puntuación de crisis	Expresión conductual	Reflejo de enderezamiento
0	Sin cambios en la conducta	Preservado

0,5	Conducta anormal (inhalaciones, lavados excesivos, orientación)	Preservado
1	Mioclónias aisladas	Preservado
2	Crisis clónica atípica	Preservado
3	Clonus de la extremidad anterior bilateral totalmente desarrollado	Preservado
3,5	Clonus de la extremidad anterior con componente tónico y torsión del cuerpo	Preservado
4	Crisis tónico-clónicas con fase tónica suprimida	Pérdida
5	Crisis tónico-clónicas totalmente desarrolladas	Pérdida
6	Muerte	

Latencia a partir de la inyección de PTZ a los indicadores específicos del desarrollo de crisis:

Las latencias (en segundos) se grabaron a partir de la inyección de PTZ hasta la primera sacudida mioclónica (PSM; puntuación de 1), y hasta el animal que alcanza el "clonus de la extremidad anterior con componente tónico y torsión del cuerpo" (puntuación de 3,5). La PSM es un indicador del inicio de la actividad de crisis, mientras que >90% de los animales desarrollaron puntuaciones de 3,5; y de esta manera es un buen marcador del desarrollo de crisis más severas. Los datos se presentan como la media \pm S.E.M. dentro de un grupo experimental.

Máxima gravedad de crisis:

Este se da como el valor medio para cada grupo experimental basado en la escala de puntuación más abajo.

Porcentaje de mortalidad:

El porcentaje de animales dentro de un grupo experimental que murió como resultado de crisis inducidas por PTZ. Una puntuación de 6 (muerte) denota automáticamente que el animal también experimentó crisis tónico-clónicas.

Duración de crisis:

El tiempo (en segundos) a partir del primer signo de crisis (típicamente PSM) hasta cualquier último signo de crisis o, en el caso de los sujetos que murieron, el momento de la muerte - separado en animales que sobrevivieron y aquellos que no lo hicieron. Esto se da como la media \pm S.E.M. para cada grupo experimental.

Estadísticas:

Las diferencias en las latencias y duraciones se evaluaron por análisis unidireccional de la varianza (ANOVA) con la prueba post-hoc de Tukey. $P \leq 0,05$ se consideró significativo.

Resultados

La Figura 1A muestra que el tratamiento con todos los compuestos, tanto los originales como los metabolitos, dio como resultado una disminución de la máxima gravedad de crisis observada. El CBDV redujo significativamente la gravedad de crisis ($p \leq 0,01$).

La Figura 1B muestra que el CBDV y 7-OH-CBDV tuvieron un efecto significativo sobre la mortalidad de los animales. También se observó una reducción en la mortalidad para CBD y 7-OH-CBD.

La Figura 1C demuestra que la incidencia de crisis tónico clónicas se redujo significativamente por el CBDV y, en menor medida, por el 7-OH-CBDV.

La Figura 1D demuestra que la latencia al inicio de las crisis también se afectó por la administración de cannabinoides. De hecho, el 7-OH CBD redujo significativamente la latencia hasta el inicio de la crisis ($p \leq 0,01$).

Conclusiones

Estos resultados demuestran que tanto el 7-OH-CBD como el 7-OH-CBDV muestran una acción anticonvulsiva en el modelo PTZ de crisis aguda.

Además, son notables la capacidad de 7-OH-CBD para reducir significativamente la latencia hasta el inicio de la crisis y la de 7-OH-CBDV para reducir significativamente la gravedad de crisis media, de 5 a 3 ya que estos datos infieren que los metabolitos pueden ser más efectivos que sus compuestos originales en ciertos aspectos del control de la crisis.

5 El hecho de que el 7-OH-CBD y el 7-OH-CBDV parezcan ser más potentes que sus cannabinoides originales, CBD y CBDV respectivamente, significa que se pueden usar dosis más bajas de los metabolitos en el tratamiento de la epilepsia. Ejemplo 2: eficacia del 7-hidroxi cannabidivarin (7-oh-cbdv) en el modelo de electrochoque máximo (mes) de crisis

Preparación de compuestos de prueba y referencia

10 El vehículo usado en este estudio fue 2:1:17 (etanol:Cremophor:0,9 % v/v de NaCl). El compuesto de prueba usado fue 7-OH-CBDV. Esto se hizo a una solución a la concentración más alta; luego se disolvió en etanol antes de la combinación con Cremophor y 0,9 % de NaCl en la proporción descrita anteriormente. El 7-OH-CBDV se administró intraperitonealmente a un volumen de 10 ml/kg de peso corporal.

15 Sistema de prueba

Especies animales/Cepa: Ratón/ICR, grado microbiológico: SPF, Inc. Sexo: masculino, Edad (al momento de la prueba): 5-7 semanas de edad, Número de animales: aproximadamente 5 animales por grupo. Temperatura: 23 ± 2 °C, Humedad: 60 ± 10 %, Condiciones de luz: 7 AM a 7 PM para el período de luz, 7 PM a 7 AM para el período de oscuridad. Comida y agua: Acceso libre a CRF-1 (Oriental Yeast Co, Ltd) y agua corriente.

Procedimientos experimentales

25 Un día antes de cada experimento, los ratones se pesaron y aleatorizaron dentro de varios grupos en cada prueba. En la mañana del día del experimento, se midió el peso corporal para calcular el volumen de administración de cada animal. El vehículo, 7-OH-CBDV o CBDV se administró interperitonealmente 30 minutos antes de los estímulos eléctricos. Las crisis por electrochoque máximo (MES) en ratones fueron inducidas por un estimulador (UGO BASILE ECT UNIT 7801, Italia) al usar una corriente de 30 mA administrada con una frecuencia de pulso de 100 Hz durante 200 milisegundos a través de electrodos de orejera. Los ratones se observaron durante 10 segundos y se notó la incidencia de la extensión tónica de las extremidades posteriores.

Análisis estadístico

35 Todos los análisis estadísticos se realizaron al usar el software SAS para Windows, versión 9.1. La diferencia del número (extensión de las extremidades posteriores o muertes) en cada grupo se evaluó al usar la prueba exacta de Fisher de dos colas. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas, cuando el valor de p fue inferior a 0,05.

Resultados

40 La Tabla 2 más abajo demuestra que los datos obtenidos para el 7-OH-CBDV fueron estadísticamente significativos en comparación con el vehículo. De manera similar al compuesto original, CBDV, el 7-OH-CBDV a ambas dosis produjo una disminución en el 90% de las convulsiones tónico clónicas.

45 Tabla 2. Porcentaje de disminución de las convulsiones tónico clónicas

Compuesto (dosis)	Porcentaje de disminución de las convulsiones tónico clónicas en comparación con el vehículo
Vehículo	-
7-OH-CBDV (150 mg/kg i.p.)	90 %***
7-OH-CBDV (200 mg/kg i.p.)	90 % ***
CBDV (200 mg/kg i.p.)	82 % ***
*** - = p < 0,001	

60 Conclusión

Estos datos demuestran además la sorprendente capacidad del metabolito primario de CBDV, 7-OH-CBDV para producir efectos anticonvulsivos.

65 Referencias:

- Amada y otros (2013) PeerJ, 2013, páginas 1-18 "Cannabidivarin (CBDV) suppresses pentylenetetrazole (PTZ)-induced increases in epilepsy-related gene expression."
- 5 Ames FR y Cridland S (1986). "Anticonvulsant effects of cannabidiol." S Afr Med J 69:14.
- Carlini y otros (1981) Journal of Clinical Pharmacology, vol. 21, No. 8/9, 1981, páginas 417S-427S "Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol."
- 10 Consroe P, Martin P, Eisenstein D. (1977). "Anticonvulsant drug antagonism of delta-9-tetrahydrocannabinol induced seizures in rabbits." Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 16:1-13
- Consroe P, Benedicto MA, Leite JR, Carlini EA, Mechoulam R. (1982). "Effects of cannabidiol on behavioural seizures caused by convulsant drugs or current in mice." Eur J Pharmacol. 83: 293-8
- 15 Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimental C, Gagliardi R y otros (1980). "Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patient." Pharmacology. 21:175-85
- Hill y otros (2012) British Journal of Pharmacology, vol. 167, No. 8, 2012, páginas 1629-1642 "Cannabidivarin is anticonvulsant in mouse and rat."
- 20 Jones y otros (2012) Seizure, vol. 21, No. 5, 2012, páginas 344-352 "Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures."
- 25 Mechoulam R y Carlini EA (1978). "Toward drugs derived from cannabis." Die naturwissenschaften 65: 174-9.

REIVINDICACIONES

1. 7-hidroxi-cannabidivarín (7-OH-CBDV) en una forma pura, aislada o sintética para usar como un medicamento.
- 5 2. 7-hidroxi-cannabidivarín (7-OH-CBDV) en una forma pura, aislada o sintética para usar en el tratamiento de la epilepsia.
3. 7-hidroxi-cannabidivarín (7-OH-CBDV) en una forma pura, aislada o sintética para usar de acuerdo con la reivindicación 2, en combinación con el 7-hidroxi-cannabidiol (7-OH-CBD) en una forma pura, aislada o sintética.
- 10 4. 7-hidroxi-cannabidivarín (7-OH-CBDV) para usar como se reivindica en la reivindicación 2, en donde 7-OH-CBDV es para usar concomitante con uno o más fármacos antiepilépticos (AED).
- 15 5. 7-hidroxi-cannabidivarín (7-OH-CBDV) para usar como se reivindica en la reivindicación 4, en donde uno o más AED se seleccionan del grupo que consiste en: clobazam; levetiracetam; topiramato; estiripentol; fenobarbital; lacsamida; ácido valproico; zonisamida; perampanel; y fosfenitoína.
- 20 6. 7-hidroxi-cannabidivarín (7-OH-CBDV) para usar como se reivindica en la reivindicación 4, en donde la dosis de 7-OH-CBDV está entre 1 y 2000 mg/kg.
7. 7-hidroxi-cannabidivarín (7-OH-CBDV) para usar como se reivindica en la reivindicación 3, para usar en combinación con el 7-OH-CBD, el 7-OH-CBDV puede formularse para la administración por separado, secuencial o simultáneamente con el 7-OH-CBD o la combinación se puede proporcionar en una forma de dosificación única.

Figura 1. CBDV y CBD, y sus metabolitos 7-OH en el modelo PTZ de crisis aguda

