



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102596322 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 18

(21) 申请号 201080031065. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 06. 29

A61P 25/08 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/352 (2006. 01)

0911580. 9 2009. 07. 03 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 01. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2010/051066 2010. 06. 29

(87) PCT申请的公布数据

W02011/001169 EN 2011. 01. 06

(71) 申请人 GW 药品有限公司

地址 英国韦特郡

申请人 大塚制药株式会社

(72) 发明人 B·华利 G·斯蒂芬斯 C·威廉斯

G·盖 S·赖特 T·基库基

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李进 林毅斌

权利要求书 1 页 说明书 13 页 附图 13 页

(54) 发明名称

植物大麻素中的一种或组合在治疗癫痫中的用途

(57) 摘要

本发明涉及一种或多种大麻素类在治疗癫痫中的用途,并且更特别地涉及大麻素的一种或组合在治疗全身性或部分性癫痫发作中的用途。在一个实施方案中,其涉及作为纯的或分离的化合物或作为植物提取物的大麻素 THCV 的用途,在提取物中,选择性除去显著量的任何天然存在的 THC。在另一实施方案中,植物大麻素是 CBD。

1. 用于治疗全身性癫痫发作和 / 或部分性癫痫发作的一种或多种选自四氢次大麻酚 (THCV) 和大麻二酚 (CBD) 的植物大麻素。
2. 权利要求 1 的用于治疗全身性癫痫发作和 / 或部分性癫痫发作的 THCV 和 / 或 CBD, 其中所述全身性癫痫发作是强直和 / 或阵挛发作。
3. 权利要求 1 或 2 的用于治疗全身性癫痫发作和 / 或部分性癫痫发作的单独 THCV 或与 CBD 组合的 THCV, 其中所述 THCV 以提供至少 1.5mg 的日剂量的量存在。
4. 权利要求 1 或 2 的用于治疗全身性癫痫发作和 / 或部分性癫痫发作的单独 THCV 或与 CBD 组合的 THCV, 其中所述 THCV 以提供至少 15mg 的日剂量的量存在。
5. 权利要求 1 或 2 的用于治疗全身性癫痫发作和 / 或部分性癫痫发作的单独 CBD 或与 THCV 组合的 CBD, 其中所述 CBD 以提供至少 400mg 的日剂量的量存在。
6. 权利要求 1 或 2 的用于治疗全身性癫痫发作和 / 或部分性癫痫发作的单独 CBD 或与 THCV 组合的 CBD, 其中所述 CBD 以提供 400-800mg 的日剂量的量存在。
7. 权利要求 1 或 2 的用于治疗全身性癫痫发作和 / 或部分性癫痫发作的 THCV 和 / 或 CBD, 其中所述 THCV 和 / 或 CBD 作为植物提取物存在并且所述植物提取物包含按照存在于提取物中任何大麻素的百分比计算的小于 5% 重量的四氢大麻酚 (THC)。
8. 用于治疗全身性癫痫发作和 / 或部分性癫痫发作的组合物, 其包含 THCV 和 / 或 CBD。
9. 用于制备用于治疗全身性癫痫发作和 / 或部分性癫痫发作的药物的 THCV 和 / 或 CBD。
10. 治疗全身性癫痫发作和 / 或部分性癫痫发作的方法, 其包括将包含有效量 THCV 和 / 或 CBD 的药物给予患者。

植物大麻素中的一种或组合在治疗癫痫中的用途

[0001] 本发明涉及植物大麻素的一种或组合在治疗癫痫中的用途,并且更特别地涉及四氢次大麻酚(tetrahydrocannabivarin)(THCV)在治疗全身性癫痫发作中的用途和/或大麻二酚(CBD)在治疗全身性癫痫发作和/或部分性癫痫发作(与颞叶癫痫发作对比)中的用途。

[0002] 背景

[0003] 癫痫是呈现宽范围疾病的慢性神经障碍,其影响全世界约5千万人(Sander, 2003)。对身体内部“内源性大麻素(endocannabinoid)”系统了解的加深表明某些基于大麻的药物可具有治疗该中枢神经系统超兴奋性障碍的潜能(Mackie, 2006, Wingerchuk, 2004, Alger, 2006)。

[0004] 已将大麻归为具有促-惊厥剂(Brust等, 1992)和抗-惊厥剂两种作用。因此仍有待确定大麻素是否代表待揭开的治疗抗惊厥剂,或相反地代表对于大麻的消遣和药物使用者而言潜在的风险因素(Ferdinand等, 2005)。

[0005] 1975年, Consroe等描述了年轻男性的病例,对该男子进行标准治疗(苯巴比妥(phenobarbital)和苯妥英(phenytoin))未能控制其癫痫发作。当他开始在社交上吸大麻时,他没有癫痫发作。然而,当他仅吸大麻时,其恢复癫痫发作。他们的结论是“大麻在人癫痫中可具有抗惊厥剂作用”。

[0006] Ng(1990)的研究涉及308位癫痫患者的更大群体,这些患者在首次癫痫发作后住院。将他们与未患癫痫发作的294位患者的对照群体相比较,并且发现使用大麻似乎降低患癫痫发作的可能性。然而,该研究受到医学研究所报告(Institute of Medicine report)(1999)的批评,报告声称该研究是“无说服力的”,因为“该研究未包括住院前的健康状况测量值并且他们健康状况的差异可影响他们的药物使用”而不是与此相反。

[0007] 在W002/064109中,提及大麻素大麻二酚(CBD)的抗癫痫作用。

[0008] W0 2006/054057提及THCV在治疗癫痫等一系列疾病中的潜在用途。

[0009] W02009/007697公开了包含THCV和CBD的制剂。

[0010] 3项对照试验已研究大麻二酚的抗癫痫潜能。在每一项中,将大麻二酚以口服形式给予全身性癫痫大发作或局灶性癫痫发作患者。

[0011] Cunha等(1980)报道了有关16位癫痫大发作患者的研究,这些患者对常规药物治疗恢复不好。他们接受定期药物治疗和200-300mg大麻二酚或安慰剂。在接受CBD的患者中,3人显示完全改善,2人部分改善,2人轻度改善,而1人无变化。唯一不需要的作用是轻度镇静。在接受安慰剂的患者中,1人改善而7人无变化。

[0012] Ames(1986)报道了一项较不成功的研究,其中除标准抗癫痫药物之外,还每天将200-300mg大麻二酚给予12位患者。癫痫发作频率似乎没有显著改善。

[0013] Trembly等(1990)报道了单个患者的开放试验,在10个月内每天给予该患者900-1200mg大麻二酚。该试验显示患者的癫痫发作频率显著降低。

[0014] 或许值得注意的是,自这些试验约20年以来,一直没有进一步的发展。这可归结于诸多因素,包括对基于大麻的药物的普遍偏见。还可能的是,试验中所用的剂量水平不是

最佳的并且申请人已确定大麻素可产生钟形剂量反应曲线。

[0015] 除了暗示 CBD 可能有有益的公开文献之外,还有一份报道 (Davis & Ramsey) 指出,将四氢大麻酚 (THC) 给予 5 名教养院儿童,它们对标准治疗 (苯巴比妥和苯妥英) 没有应答。一人完全摆脱了癫痫发作,一人几乎完全摆脱了癫痫发作,其它三人跟之前一样。

[0016] 然而,有多于 40 种可识别类型的癫痫综合症,部分地由于发作易感性因患者而异 (McCormick 和 Contreras, 2001, Lutz, 2004) 并且难题在于找到有效针对这些不同类型的药物。

[0017] 神经元活性是脑机能正常的前提。然而,干扰神经元活性的兴奋性 - 抑制性平衡可诱导癫痫发作。这些癫痫发作可分为两种基本类型:部分性和全身性癫痫发作。部分性癫痫发作源自特定脑区域并且保持局部性的最常见的是颞叶 (包含海马),而全身性癫痫发作作为部分性癫痫发作的继发普遍化 (secondary generalization) 出现于整个前脑 (McCormick 和 Contreras, 2001, Lutz, 2004)。直到 1969 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy) 发布了癫痫发作的分类方案,这一部分性和全身性癫痫发作分类的概念才变成惯例 (Merlis, 1970, Gastaut, 1970, Dreifuss 等, 1981)。

[0018] 国际抗癫痫联盟还对部分性癫痫发作进行分类,根据意识状态的存在情况或损害,将其分为单纯和复杂部分性发作 (Dreifuss 等, 1981)。

[0019] 该联盟还将全身性癫痫发作分为诸多临床发作类型,其中的一些实例在下文概述。

[0020] 失神发作经常出现,其发病突然并且中断正在进行的活动。此外,言语减慢或受阻,发作仅持续几秒钟 (Dreifuss 等, 1981)。

[0021] 强直 - 阵挛发作,通常称为“大发作”,是最常见的全身性癫痫发作 (Dreifuss 等, 1981)。此全身性癫痫发作类型具有两个阶段:强直性肌肉收缩,随后是抽搐动作的阵挛阶段。患者在整个发作过程以及在此后可变的一段时间内一直没有意识。

[0022] 失张力发作,也称为“跌倒发作”,是身体内特定肌肉、肌肉群或全部肌肉的肌肉紧张度突然丧失的结果 (Dreifuss 等, 1981)。

[0023] 癫痫发作的发病可威胁生命,患者还遭受长期健康纠缠 (Lutz, 2004)。这些纠缠可呈现许多形式:

[0024] ● 心理健康问题 (例如妨碍儿童期谷氨酸能突触的正常发育);

[0025] ● 认知缺陷 (例如海马中神经元回路学习和储存记忆的能力不断下降);

[0026] ● 形态变化 (例如兴奋性中毒中引起的中生颞叶癫痫患者海马 CA1 和 CA3 区域的神经元选择性缺失) (Swann, 2004, Avoli 等, 2005)。

[0027] 值得注意的是,癫痫还极大地影响患者的生活方式 - 可能生活在恐惧里担心大发作因而造成损伤 (例如头损伤),或者不能执行日常事务或者不能开车,除非有很长的无发作期 (Fisher 等, 2000)。

[0028] 三个充分建立且广泛应用的急性癫痫发作体内模型模仿癫痫患者遭受的发作中显示的神经元活性和随之发生的身体症状,这三个模型是:

[0029] ● 戊四唑 (pentylentetrazole) 诱导的全身性癫痫发作模型 (Obay 等, 2007, Rauca 等, 2004);

[0030] ● 毛果云香碱 (pilocarpine) 诱导的颞叶 (即海马) 癫痫发作模型 (Pereira 等,

2007) ;和

[0031] ●青霉素诱导的部分性癫痫发作模型 (Bostanci 和 Bagirici, 2006)。它们提供了一系列癫痫发作和癫痫模型,这对于人的治疗性研究是必需的。

[0032] 本发明的目的是鉴定用于治疗特定形式癫痫相关发作的植物大麻素或植物大麻素组合。

[0033] 本发明的另一目的是确定很可能被证明为有效的剂量范围和鉴定大麻素组合(由于可能以不同大麻化学型或种类存在),由于大麻素的作用机制可能的差异,大麻素组合很可能被证明为更有益。

[0034] 公开概述

[0035] 依据本发明的第一方面,提供了一种或多种选自四氢次大麻酚 (THCV) 和大麻二酚 (CBD) 的植物大麻素用于治疗全身性癫痫发作和 / 或部分性癫痫发作。

[0036] 优选地,药物用于治疗阵挛和 / 或强直性发作。

[0037] THCV 优选的日剂量是至少 1.5mg,更优选至少 5mg 至 10mg 至 15mg 或更多。

[0038] 优选地,THCV 与治疗上有效的至少第二大麻素优选 CBD 组合使用。

[0039] CBD 优选以提供至少 400mg 的日剂量的量存在,更优选至少 600mg 并且多达 800mg 或更多,但优选少于 1200mg。

[0040] 大麻素可作为纯的或分离的大麻素或以植物提取物的形式存在。当使用植物提取物时,优选 THC 含量小于总大麻素的 5% 重量,更优选小于 4% 至 3%、2% 和 1%。采用例如色谱技术可从提取物中选择性除去 THC。

[0041] 本发明还延伸至植物大麻素在制备治疗特定形式癫痫的药物中的应用。

[0042] 依据本发明的第二方面,提供了用于治疗全身性癫痫发作和 / 或部分性癫痫发作的组合物,其包含 THCV 和 / 或 CBD。

[0043] 组合物优选采用植物提取物的形式,其包含一种或多种植物大麻素和一种或多种赋形剂。

[0044] 依据本发明的第三方面,提供了用于制备用于治疗全身性癫痫发作和 / 或部分性癫痫发作的药物中的 THCV 和 / 或 CBD。

[0045] 依据本发明的第四方面,提供了治疗全身性癫痫发作和 / 或部分性癫痫发作的方法,其包括给予患者包含有效量 THCV 和 / 或 CBD 的药物。

[0046] 鉴于不同动物模型中和不同剂量下观察到的不同结果,根据明显不同的作用机制,预测组合的用途。

[0047] 附图简述

[0048] 参考附图,下文进一步描述本发明的实施方案,其中

[0049] 图 1 显示至初期和后期癫痫发作严重程度的潜伏期。对于溶媒或对于低、中等或高剂量 THCV BDS 和 70mg/kg PTZ,显示至首次肌阵挛抽搐 (FMJ) 以及至 3.5 分的平均潜伏期 \pm S. E. M.。n = 8-10 ;

[0050] 图 2 显示癫痫发作持续时间以及至死亡的时间。对于溶媒或对于低、中等或高剂量 THCV BDS 和 70mg/kg PTZ,显示存活的动物中发作的平均持续时间以及死亡动物中从首次发作征兆至死亡的时间 \pm S. E. M.。取决于在实验组内死亡动物比例,n = 3-10。f = 无死亡的溶媒组,因而此处未显示值 ;

[0051] 图 3 显示中值严重程度分数。在用 70mg/kg PTZ 处理之前,用溶媒或用低、中等或高剂量 THCv BDS 处理的动物组的中值严重程度分数。对于所有组 $n = 10$;

[0052] 图 4 显示死亡率。对于用溶媒或用低、中等或高剂量 THCv BDS 和 70mg/kg PTZ 处理的动物,死亡率表示为百分比。对于所有组 $n = 10$ 。 f = 无死亡的溶媒组,因而未显示值 ;

[0053] 图 5 显示至初期和后期癫痫发作严重程度的潜伏期。对于溶媒或对于低、中等或高剂量 THCv BDS 和 80mg/kg PTZ,显示至首次肌阵挛抽搐 (FMJ) 以及至 3.5 分的平均潜伏期 \pm S. E. M. 。 $n = 7-10$;

[0054] 图 6 显示癫痫发作持续时间以及至死亡的时间。对于溶媒或对于低、中等或高剂量 THCv BDS 和 80mg/kg PTZ,显示存活的动物中发作的平均持续时间以及死亡动物中从首次发作征兆至死亡的时间 \pm S. E. M. 。取决于在实验组内死亡的动物比例, $n = 3-7$;

[0055] 图 7 显示中值严重程度分数。在用 80mg/kg PTZ 处理之前,用溶媒或用低、中等或高剂量 THCv BDS 处理的动物组的中值严重程度分数。对于所有组 $n = 10$;

[0056] 图 8 显示死亡率。对于用溶媒或用低、中等或高剂量 THCv BDS 和 80mg/kg PTZ 处理的动物,死亡率表示为百分比。对于所有组 $n = 10$;

[0057] 图 9A-D 显示使用纯 THCv 的 PTZ- 诱导的癫痫发作发展和持续时间。A、B 和 C 显示对于溶媒和 THCv 给药组,从注射 80mg/kg PTZ 至首次发作征兆 (A) ;肌阵挛发作发展 (B) 和完全强直 - 阵挛发作 (C) 的平均潜伏期 (s)。取决于特定组内每一标记的发生率, $n = 5-16$ 。(D) 显示发作后存活动物中的平均发作持续时间 (s)。所有值 \pm S. E. M. , * 表明与溶媒差异显著 ($P < 0.05$;曼 - 惠特尼 (Mann-Whitney) U 检验) ;

[0058] 图 10A-B 显示 CBD 对 PTZ- 诱导的癫痫发作的作用。A :在给予溶媒和 CBD (1、10、100mg/kg CBD) 的动物中,由于 IP 注射 80mg/kg PTZ 而遭受的 % 死亡率 (对于所有组 $n = 15$)。B :由于 IP 注射 80mg/kg PTZ 而遭受强直 - 阵挛发作的给予溶媒和 CBD (1、10、100mg/kg CBD) 的动物 %。 * 表明显著结果 ($p < 0.01$) ;

[0059] 图 11 显示 THCv 对百分比死亡率无作用。采用二项检验通过与对照比较评估显著性, $P < 0.05$ 时认为具有显著性。在任何剂量下未发现与对照的显著差异。

[0060] 图 12 显示 THCv 对平均最大癫痫发作严重程度无作用。通过单向 ANOVA 用 Tukey's post-hoc 检验评估显著性 ;对于所有比较对比对照, $P > 0.5$;

[0061] 图 13A-D 显示当用 THCv 处理时,达到特定发作状态的每组动物百分比。采用二项检验评估与对照的显著差异。 $P \leq 0.05$ 。

[0062] 图 14 显示 CBD 对百分比死亡率的作用。用二项检验评估显著性 ; * 显示死亡率显著增加 ($P < 0.05$)。注意该作用仅在 10mg/kg 时出现并且在 100mg/kg 消失,暗示为双相作用。

[0063] 图 15 显示平均最大癫痫发作严重程度。用 Tukey's post-hoc 检验通过单向 ANOVA 评估显著性。对于所有比较对比对照, $P > 0.5$;

[0064] 图 16A-D 描述达到特定癫痫发作状态的每组动物百分比。采用二项检验评估与对照的显著差异。 $P \leq 0.05$ (*) ; $P \leq 0.001$ (***) ;

[0065] 图 17 显示 CBD 对强直 - 阵挛平均频率的作用。采用单向 ANOVA 用 Tukey's post-hoc 检验评估显著性。 $P \leq 0.05$ (*) ; $P \leq 0.01$ (**) ;

[0066] 图 18 描述与发作期总持续时间相比,强直-阵挛状态中所用时间的百分比持续时间。采用单向 ANOVA 用 Tukey's post-hoc 检验评估显著性。 $P \leq 0.05$ (*) ;

[0067] 图 19A-B 描述 CBD 对无姿势控制的强直-阵挛发作的作用。A :遭受无姿势控制的强直-阵挛发作的动物%。B :在 2 小时记录期间内(或直至死亡)显示无姿势控制的强直-阵挛发作的动物的频率。A ;二项统计检验 ;B :单向 ANOVA 随后进行 Tukey 检验。**,*** 和 # 分别表明 $p \leq 0.01$ 、 0.001 和 0.1 ;和

[0068] 图 20A-C 描述 CBD 对青霉素-诱导的癫痫发作严重程度和死亡率的作用。A :中值发作严重程度(灰线),还显示的是第 25 和 75 百分位数(黑色水平线)以及最大和最小值(分别为向上和向下误差条)。B :自始至终保持不发作动物的百分比。C :百分比死亡率。A :单向 ANOVA 随后用 Tukey 检验。B 和 C :二项统计检验 ;*,*** 和 # 表明 $p \leq 0.05$, 0.001 和 0.1 。

[0069] 详述

[0070] PTZ 模型-实施例 1-3

[0071] PTZ 模型的通用方法

[0072] 动物

[0073] 将 Wistar 雄性大鼠(P24-29 ;75-110g)用于评估大麻素:THCV(BDS 和纯的)和 CBD 对全身性癫痫发作 PTZ 模型的作用。实验前,使动物适应试验环境、鼠笼、注射方案和操作。将动物置于 21°C 、50%湿度和 12 小时光:暗循环(0900 开灯)的房间,动物可自由获取食物和水。

[0074] 实验设置

[0075] 将 5 个 6L 带盖的 Perspex 槽置于单个实验台上,槽之间有隔板。将闭路电视(CCTV)摄像机安装在隔板上以观察大鼠行为。通过 Brooktree 数字捕获卡(Bluecherry, USA)将 Sony Topica CCD 摄像机(Bluecherry, USA)经 BNC 导线连接至低噪音 PC。Zoneminder(<http://www.zoneminder.com>)软件用于监测大鼠、启动和结束录像以及管理视频文件。使用 The Observer(Noldus Technologies),内部 Linux 脚本用于将视频文件编码为适当格式用于进一步脱机分析。

[0076] 剂量

[0077] 将一系列剂量的 PTZ(50-100mg/kg 体重)用于确定诱导癫痫发作的最佳剂量(参见下文)。因此,腹膜内(IP ;含 50mg/ml 贮存液的 0.9%盐水)注射的 70 和 80mg/kg 剂量用于筛选大麻素。

[0078] 实验方案

[0079] 在试验当天,动物接受大麻素(低、中等或高剂量)或匹配量的大麻素溶媒(1 : 1 : 18 乙醇 : Cremophor : 0.9% w/v NaCl 溶液)的 IP 注射,接受溶媒的动物作为阴性对照组。随后观察动物 30 分钟,这段时间后,它们接受 70 或 80mg/kg PTZ 的 IP 注射。阴性溶媒对照与给予大麻素的对象平行进行。接受 PTZ 给药后,观察动物并摄像以确定癫痫发作严重程度以及至若干发作行为类型的潜伏期(参见下文的体内分析)。在最后一次发作征兆后,对动物进行拍摄半小时,随后放回它们的笼中。

[0080] 体内分析

[0081] 在实验过程期间观察动物,但使用观察行为分析软件(The Observer

behavioural analysis software) (Noldus, Netherlands) 对录制的视频文件脱机进行所有的分析。癫痫发作严重程度评分系统用于确定对象遭受的发作水平 (Pohl 和 Mares, 1987)。详细记录全部动物的所有发作征兆。

[0082] 表 1 癫痫发作严重程度评分等级, 改编自 Pohl 和 Mares, 1987.

[0083]

癫痫发作分数	行为表示	翻正反射
0	无行为改变	保留
0.5	异常行为 (嗅、过度洗涤、定向)	保留
1	孤立的肌阵挛抽搐	保留
2	非典型阵挛发作	保留
3	完全发展的两侧前肢阵挛	保留
3.5	带有强直性成分和身体扭转的前肢阵挛	保留
4	强直性阶段被抑制的强直 - 阵挛发作	丧失
5	完全发展的强直 - 阵挛发作	丧失
6	死亡	

[0084] 从 PTZ 注射到特定指征癫痫发作出现的潜伏期:

[0085] 记录从 PTZ 注射到首次肌阵挛抽搐 (FMJ; 1 分) 以及到动物达到“带有强直性成分和身体扭转的前肢阵挛” (3.5 分) 的潜伏期 (以秒计)。FMJ 是发作活性发病的指征 (indicator), 同时 > 90% 的动物出现 3.5 分, 因此是出现更严重发作的良好标记。实验组内数据呈现为平均值 \pm S. E. M.。

[0086] 最大癫痫发作严重程度:

[0087] 基于下述评分等级, 将其表示为对于每一实验组的中值。

[0088] %死亡率:

[0089] 实验组内由于 PTZ- 诱导的癫痫发作而导致死亡的动物百分比。注意 THCV (BDS) 研究中出现强直 - 阵挛发作 (4 和 5 分) 的大多数动物因此死亡, 并且 6 分 (死亡) 自动表明动物还遭受强直 - 阵挛发作。

[0090] 癫痫发作持续时间

[0091] 从第一次发作征兆 (通常为 FMJ) 到最后一次发作征兆或死亡时间 (在对象死亡的情况下) 的时间 (以秒计) ——分为存活的动物和未存活的动物。对于每一实验组将其表示为平均值 \pm S. E. M.。

[0092] 统计:

[0093] 通过单向方差分析 (ANOVA) 用 post-hoc Tukey' s 检验评估潜伏期和持续时间的差异。P \leq 0.05 被认为是显著的。

[0094] 实施例 1-THCV (BDS)

[0095] THCV BDS 构成化学变型的整体提取物, 其中 THCV 是最普遍的大麻素。(即它是存在于提取物中主要的大麻素, 占大麻素总含量的 80% 重量)。THC 是第二最普遍的大麻素, 并且以显著量存在。(即它构成大麻素总含量的大于 10% 重量, 以约 16% 存在), 并且鉴定了许许多次要大麻素, 每一种构成大麻素总含量的小于 2% 重量, 这通过 HPLC 分析测量。该提取物中 THCV 与 THC 的比率约为 5 : 1。

[0096] 实际上, THCV 含量是提取物的 67.5% 重量并且 THC 含量是提取物的 13.6% 重量, 其它鉴定的大麻素总共构成提取物的约 3% 重量, 剩余的 16% 构成非 - 大麻素。

[0097] PTZ 试验研究

[0098] 在大麻素作用研究前,研究大鼠中由一系列浓度(50-100mg/kg;文献中出现的范围)的PTZ诱导的癫痫发作以确定最佳剂量。以下浓度的PTZ剂量:

[0099] ● 50mg/kg 和 60mg/kg 诱导极少的类似发作的活动(n = 4);

[0100] ● 70mg/kg 通常诱导阵挛发作(3.5分;13个对象中的8个);

[0101] ● 80mg/kg 通常诱导强直-阵挛发作(4和5分;10个对象中的6个)。

[0102] 此外,发现重复给予PTZ导致随时间的敏感度增加;因此不对已接受PTZ剂量的动物进行实验。

[0103] 首先针对70mg/kg的PTZ剂量评估THCV BDS对PTZ-诱导的癫痫发作的作用。如下文描述的,这产生通常不遭受严重发作分数的溶媒对照组。因此还针对80mg/kg剂量的PTZ筛选THCV BDS。认为暴露于80mg/kg PTZ的溶媒对照动物遭受的发作严重程度增加是更加合适的潜在抗-惊厥剂活性试验。

[0104] THCV BDS对中等严重(70mg/kg)PTZ-诱导的癫痫发作的作用

[0105] 针对已知诱导大鼠中等发作的PTZ浓度,评估3种剂量的THCV BDS(70mg/kg;参见上文试验)。所用的低、中等和高剂量THCV BDS分别是0.37、3.70和37.04mg/kg,并且产生的实际THCV剂量分别为0.25、2.5和25mg/kg。这些剂量通过THCV含量与那些用于筛选针对PTZ-诱导的癫痫发作的纯THCV剂量相匹配。

[0106] THCV BDS对至首次肌阵挛抽搐的潜伏期或对至达到发作严重程度等级上3.5严重程度分数的潜伏期无任何显著影响(图1)。应注意的是,尽管与对照相比,用中等和高剂量THCV BDS处理的动物的这两个变量值更高,但这未能达到显著性($P > 0.05$)。同样,观察到对发作持续时间没有显著影响(图2)。

[0107] THCV BDS对接受70mg/kg剂量PTZ的动物的发作严重程度(图3)和死亡率(图4)的影响与简单模式不一致。该组仅用溶媒注射的动物无一超过中值严重程度3.5分,并且无动物死亡(n = 10)。

[0108] 相比之下,在50%的用低剂量THCV BDS注射的动物中,70mg/kgPTZ诱导严重强直-阵挛发作和死亡,这表明中值严重程度4.75分。该严重程度的增加是非显著的。然而,用中等和高剂量THCV BDS注射的动物比那些暴露于低剂量的动物显示更低的中值严重程度分数和更低死亡率(图3和4)。中等和高剂量的死亡率高于溶媒组的死亡率,但为非显著的($P > 0.05$;图4)。然而,中等和高剂量之间的中值严重程度分数相同(图3)。结果的模式暗示还需要一组实验,其中在对照(溶媒-处理的)动物中针对可诱导严重发作的PTZ剂量筛选THCVBDS。

[0109] THCV BDS对严重(80mg/kg)PTZ-诱导的癫痫发作的作用

[0110] 评估相同3种剂量的THCV BDS对由80mg/kg PTZ诱导的发作的作用。值得注意的是,溶媒对照组中80mg/kg比70mg/kg诱导显著更严重的发作($P = 0.009$),中值发作严重程度分数分别为6和3.5分。THCV BDS对至FMJ或3.5严重程度分数的潜伏期无显著作用(图5)。同样,对发作持续时间未观察到作用(图6)。

[0111] 在接受80mg/kg剂量PTZ的动物中,低剂量THCV BDS使发作严重程度(图7)和死亡率(图8)两者均降低。接受低THCV BDS的动物比溶媒对照的中值严重程度分数(3.5相比6分)更低。然而,该差异是非显著的($P > 0.5$)。此外,低THCV BDS剂量组的死亡率是溶媒对照组的一半(30%对比60%)。

[0112] 分别与 6 和 60% 相比,用中等和高剂量 THCv BDS 处理的组具有 4.75 更低的发作严重程度分数 ($P > 0.5$ 对比对照),50% 更低的死亡率。

[0113] 体内概要和总结

[0114] PTZ 模型中 THCv BDS 的筛选对中等或严重的 PTZ- 诱导的发作似乎不具有任何显著抗-或促-惊厥剂作用。然而,在诱导严重 (80mg/kg PTZ) 发作之前,在接受低剂量 THCv BDS 的动物中,与溶媒对照相比,观察到严重程度和死亡率更低的趋势。

[0115] 可能的是,在较高剂量的 THCv BDS 下,该作用被存在于 THCvBDS 的非-THCV 含量中的更高水平其它大麻素组分 (例如 THC) 掩盖。较高剂量的 THCv BDS 将含有增加剂量的非-THCV 含量,例如 THC,其可对抗 THCv 的任何潜在积极作用。

[0116] 实施例 2-THCV (纯的)

[0117] 纯 THCv 对 PTZ- 诱导的癫痫发作的作用

[0118] 评估低 (0.025mg/kg)、中等 (0.25mg/kg) 和高 (2.5mg/kg) 剂量的纯 THCv 对其 PTZ- 诱导的发作的作用。此处值得注意的是,用于与实施例 1 (THCV BDS) 比较,使用与 THCv BDS 相比不同剂量的纯 THCv。参见下表 2。

[0119] 表 2. 用于 PTZ 模型的 THCv BDS 和纯 THCv 剂量的比较

[0120]

试验 CB	“低”剂量 (mg/kg)	“中等”剂量 (mg/kg)	“高”剂量 (mg/kg)
THCV BDS	0.25	2.5	25
纯 THCv	0.025	0.25	2.5

[0121] 所给的值是剂量的有效 THCv 含量 (因此 THCv BDS 的实际剂量约为 1.5 倍)。

[0122] 在来自全部 4 个实验组的动物中,80mg/kg PTZ 成功诱导各种严重程度的发作 ($n = 16/$ 组)。PTZ- 诱导的发作导致仅接受溶媒的动物的 44% 死亡。接受低、中等和高 THCv 的组全部显示更低的死亡率,分别为 41%、33% 和 38%;然而这些值与溶媒组的值无显著差异 ($p > 0.05$, 二项检验)。

[0123] 至首次发作征兆以及至所用发作评分等级 [3] 和 [5] 分的潜伏期平均值,以及存活动物发作的持续时间平均值描述于图 9A-D。

[0124] 可看出,与溶媒对照相比,在接受 THCv 的动物中发作开始更晚,这通过至首次出现类似发作行为的潜伏期增加 (图 9A) 而显示。

[0125] 在最高剂量 THCv ($p = 0.02$) 下,发病的延迟是显著的。对于至 [3] 和 [5] 分的潜伏期,观察到相似模式 (图 9B 和 9C),其中所有 THCv 剂量显示的潜伏期增加,在最高剂量 THCv 下达到显著水平 (对于 [3] 和 [5], p 分别等于 0.017 和 0.013)。

[0126] 还观察到,与溶媒对照相比,在给予中等剂量的 THCv 后,实验期间存活的动物中 PTZ- 诱导的发作持续时间显著更短 (图 9D; $p = 0.03$)。

[0127] 下表 3 显示每一实验组中发作严重程度的中值。

[0128] 表 3. 癫痫发作严重程度和发生率

[0129]

	溶媒	0.025mg/kg THCv	0.25mg/kg THCv	2.5mg/kg THCv
中值严重程度	4.25	3.5	3.5	3.5
%无发作	12.5	5.9	33.3*	18.8

[0130] 给出每一实验组的最大严重程度的中值和未遭受任何发作征兆动物的% (对于

每一数值, $n = 16$)。* 表明与溶媒组的差异显著 (二项显著性检验, $P < 0.05$)。

[0131] 溶媒对照动物显示中值发作严重程度为 4.25, 而所有接受 THCv 的组的中值严重程度分数为 3.5。该降低是非显著差异的。

[0132] 12.5% 的溶媒对照动物未显示发作指征, 这表明这些动物在给予 PTZ 后未出现发作。在接受 0.25mg/kg (表 3; $p = 0.031$) 的组中, 显著更多数量的动物 (33.3%) 未显示发作征兆。该数据表明中等剂量 (0.25mg/kg) THCv 的保护免于出现发作。

[0133] 体内概要和总结

[0134] 高剂量 THCv 对潜伏期数值的作用表明 THCv 可延缓发病和癫痫发作出现两者, 而中等剂量对中等 (0.25mg/kg) THCv 剂量下癫痫发作发生率的显著作用表明对 PTZ- 诱导的癫痫发作的显著抗惊厥作用。

[0135] 实施例 3-CBD (纯的)

[0136] 除了 THCv 之外, 还在 PTZ 模型中筛选 CBD。结果充分表明该模型中的 CBD (在 100mg/kg 水平下) 是抗惊厥剂, 这是因为与溶媒对照动物相比, 它显著降低死亡率和最严重癫痫发作的发生率。

[0137] 纯 CBD 对 PTZ- 诱导的癫痫发作的作用

[0138] 以 1、10 和 100mg/kg 的剂量于标准溶媒 (1 : 1 : 18 乙醇 : Cremophor : 0.9% w/v NaCl) 中腹膜内 (IP) 注射纯 CBD, 这与仅接受匹配量溶媒的动物并行进行 (每组 $n = 15$)。60 分钟后, 给予 PTZ (80mg/kg, IP)。

[0139] 仅接受溶媒的对照动物的 46.7% 在给予 PTZ 的 30 分钟内死亡 (图 10)。相比之下, 接受 100mg/kg CBD 的动物仅 6.7% (15 只中仅一只) 死亡, 该明显降低证明是显著性的 ($p < 0.001$)。

[0140] 此外, 与溶媒对照动物的 53.3% 相比, 接受 100mg/kg CBD 的动物仅 6.7% 遭受最严重癫痫发作 (5 分), 该降低也是显著性的 ($p < 0.001$; 图 10 体内)。

[0141] 与纯 THCv 相比, 在发作出现的潜伏期中, 未观察到显著增加。然而, 该明显和显著的降低表明对 PTZ- 诱导的发作显著的抗惊厥剂作用。

[0142] 在高剂量 (100mg/kg) CBD 下, 在 PTZ 模型中对死亡率水平和最严重发作发生率的纯 CBD 筛选和分析表明 CBD 可减弱 PTZ- 诱导的发作的严重程度。

[0143] 毛果云香碱模型 - 实施例 4 和 5

[0144] 实施例 4- 纯 THCv

[0145] 纯 THCv 对毛果云香碱 - 诱导的癫痫发作的作用

[0146] 以 0.025、0.25 和 2.5mg/kg 的剂量于标准溶媒 (1 : 1 : 18 乙醇 : Cremophor : 0.9% w/v NaCl) 中腹膜内 (IP) 注射纯 THCv, 这与仅接受匹配量溶媒的动物并行进行 (每组 $n \geq 14$)。15 分钟后, 接着给予甲基东莨菪碱 (1mg/kg; 以降低毛果云香碱的外周毒蕈碱作用), 45 分钟后, 给予毛果云香碱 (380mg/kg, IP)。

[0147] 结果

[0148] 至发作发病的潜伏期时, 未观察到任何剂量 THCv 的显著作用 (对于所有剂量对比对照, $P > 0.5$; 用 Tukey's post-hoc 检验的单向 ANOVA)。与对照相比, 对于任何 THCv 剂量, 未观察到百分比死亡率的显著变化 (图 11)。

[0149] 此外, THCv 对每一动物组达到的发作最大严重程度平均值没有作用 (图 12)。

[0150] 还评估了达到特定发作状态（单侧前肢阵挛、双侧前肢阵挛、具有直立和跌落的双侧前肢阵挛和强直-阵挛）的每组动物的百分比（图 13A-D）。

[0151] 任何剂量的 THCv 未导致显示单侧前肢阵挛、双侧前肢阵挛或强直-阵挛发作的动物百分比的显著变化。令人感兴趣的是，0.25mg/kg THCv 导致显示具有直立和跌落的双侧前肢阵挛的动物百分比显著增加，但该作用未在任何其它剂量中观察到。

[0152] 实施例 5- 纯 CBD

[0153] 纯 CBD 对毛果云香碱-诱导的发作的作用

[0154] 以 1、10 和 100mg/kg 的剂量于标准溶媒（1 : 1 : 18 乙醇 : Cremophor : 0.9% w/v NaCl）中腹腔内（IP）注射纯 CBD，这与仅接受匹配量溶媒的动物并行进行（每组 $n \geq 14$ ）。15 分钟后，给予甲基东莨菪碱（1mg/kg；以降低毛果云香碱的外周毒蕈碱作用），45 分钟后，给予毛果云香碱（380mg/kg，IP）。

[0155] 结果

[0156] 至发作发病的潜伏期时未观察到任何剂量 CBD 的显著作用（对于所有剂量对比对照， $P > 0.5$ ；用 Tukey's post-hoc 检验的单向 ANOVA）。如图 14 所示，观察到对于 10mg/kg CBD 剂量，百分比死亡率对比对照显著增加。

[0157] 图 15 详述了 CBD 对每一动物组达到的发作最大严重程度平均值没有作用。

[0158] 图 16A-D 详述了达到特定发作状态（单侧前肢阵挛、双侧前肢阵挛、具有直立和跌落的双侧前肢阵挛和强直-阵挛）的每组动物的百分比。

[0159] 在 CBD 剂量 $> 1\text{mg/kg}$ 下，CBD 导致显示单侧前肢阵挛的动物百分比的显著降低。令人感兴趣的是，尽管未发现显示双侧前肢阵挛的动物百分比的显著差异，但在所有 CBD 剂量 $> 1\text{mg/kg}$ 下显示具有直立和跌落的双侧前肢阵挛的动物百分比显著减低。显示强直-阵挛发作的动物百分比在 1mg/kg 和 100mg/kg 而非 10mg/kg 的 CBD 剂量下显著降低（对照图 14）。

[0160] 通过检验强直-阵挛事件平均频率，CBD 对强直-阵挛发作事件的作用如图 17 所示。CBD 导致所有测试剂量下强直-阵挛平均频率的显著降低。还以同样的方式评估了 CBD 对所有其它发作分数的平均频率的作用，但与对照对比未发现显著差异（对于所有发作， $P > 0.5$ ）。

[0161] 检验与发作期总持续时间相比强直-阵挛状态中所用时间的百分比持续时间（图 18）。CBD 显著降低 1mg/kg 和 100mg/kg 而非 10mg/kg 剂量下的百分比持续时间。

[0162] 实施例 6

[0163] 青霉素模型-实施例 6（唯一）

[0164] 实施例 6- 纯 CBD

[0165] 纯 CBD 对青霉素-诱导的癫痫发作的作用

[0166] 将 CBD（1、10 和 100mg/kg）或 CBD 溶媒（1 : 1 : 18 乙醇 : Cremophor : 0.9% w/v NaCl）腹腔注射给予 Wistar 成年雄性大鼠（ $> 250\text{g}$ ）。在此一周前，已通过手术在麻醉下将插管植入动物的右侧脑室。给予 CBD 1 小时后，在 1 分钟内将 150IU 青霉素于 $1.5 \mu\text{l}$ 盐溶液中注入右侧脑室并且记录 2 小时发作行为录像。

[0167] 在仔细检验动物对只有青霉素的反应后（采用得自溶媒对照组的数据），得到用于青霉素-诱导的部分性癫痫发作的最终发作评分等级。用于该模型的源自若干现存和已

公布评分系统的下列评分系统因此 将用于分析对此类发作的药效。

[0168] 用于青霉素 - 诱导的部分性癫痫发作的发作评分等级

[0169]

0	潜伏期
1	疯狂奔跑 / 跳跃
2	肌阵挛阶段
3	单侧前肢阵挛
4	双侧前肢阵挛
5	保留姿势控制的强直 - 阵挛发作
6	无姿势控制的强直 - 阵挛发作

[0170] 12 只溶媒 - 处理的动物中的 7 只出现最严重发作（无姿势控制的强直 - 阵挛发作；图 19A），而给予 100mg/kg CBD 以显著方式完全阻止这些发作的出现（ $p = 0.001$ ）。在用 1 和 10mg/kg CBD 处理的动物中，观察到这些发作出现的近 - 显著（near-significant）降低（图 16A，对于两者 $p = 0.076$ ）。还显著影响遭受最严重发作的动物的频率（ANOVA, $p = 0.009$ ；图 19B），与在 100mg/kg CBD（ $p = 0.006$ ）下的溶媒组和 10mg/kg（ $p = 0.071$ ）下的近 - 显著作用相比显著降低。

[0171] CBD 处理对发作严重程度和动物死亡率的影响描述于图 20A-C。与溶媒 - 处理的动物相比，100mg/kg 剂量的 CBD 显著降低青霉素 - 诱导发作的中值严重程度（ANOVA $p = 0.024$ ；溶媒和 100mg/kg CBD 之间的差异 $p = 0.012$ ；图 20A）。令人感兴趣的是，所有剂量的 CBD（1、10 和 100mg/kg）显著增加保持不发作的动物比例（对于所有剂量 $p < 0.001$ ；图 20B）。最后，与溶媒相比，100mg/kg 对死亡率具有近 - 显著作用（ $p = 0.057$ ）。

[0172] 总体结论

[0173] 从这些研究可看出，THCV（纯的）和 CBD（纯的）两者均显示作为用于全身性癫痫发作特别为阵挛 / 强直发作的抗癫痫药的前景。包含其它大麻素（其包括显著量 THC）的富含 THCV 提取物生成的数据表明 THC 可抵消 THCV 的作用，并且含有作为主要或普遍大麻素的 THCV，但还含有极少或基本上不含 THC 的大麻素提取物对于治疗癫痫将是合乎需要的。

[0174] 此外，用纯 CBD 的结果表明含有显著量 THCV 和 CBD 两者，但还含有极少或基本上不含 THC 的提取物可提供最佳组合。因此可证明是合乎需要的是，制备选择性和基本上去除 THC（至少几个百分比的水平）的主要含 THCV 的提取物。这可与其中 CBD 是主要和普遍大麻素（也具有低水平的 THC）的富含 CBD 的提取物（其含有更低水平的 THC）混合，以产生清楚限定且显著水平的 THCV 和 CBD 两者但不显著水平 THC 的提取物。这样的提取物可包含其它大麻素和通过例如 W004/016277 所述二氧化碳提取得到的非 - 大麻素组分，这些组分可在内源性大麻素系统中支持“随从”作用。

[0175] 关于剂量，大鼠 / 人转化因子（x6）表明 CBD 的日剂量为至少 600mg（以及任选介于 400mg 和 800mg 之间）并且 THCV 为至少 1.5mg（中等）至优选至少 15mg（高）。

[0176] 当使用植物大麻素提取物时，具有低水平或可忽略水平 THC 以及治疗有效水平的 THCV 和 / 或 CBD 的提取物是合乎需要的。

[0177] 上文实施例中描述的数据清楚地表明，在所有 3 个所测试模型中，尽管 CBD 显示一些抗 - 惊厥剂性质，但其在治疗全身性或部分性癫痫发作中表现最佳。相比之下，THCV 仅在 PTZ- 模型中有效。此发现表明这两种大麻素可具有不同作用机制并且其组合可提供更

通用的治疗。在这点上,THCV 对全身性癫痫发作更特别为强直-阵挛发作显示出选择性,并且 CBD 在全身性和部分性癫痫发作中显示最有效。

[0178] 参考文献

[0179] ALGER, B. E. (2006) Not too excited? Thank your endocannabinoids (不是太兴奋? 感谢你的内源性大麻素). *Neuron*, 51, 393-5.

[0180] AMES FR. (1986) Anticonvulsant effect of cannabidiol (大麻二酚的抗惊厥剂作用). *South African Medical Journal* 69 :14.

[0181] AVOLI, M., LOUVEL, J., PUMAIN, R. & KOHLING, R. (2005) Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain (人脑中癫痫的细胞和分子机制). *Prog Neurobiol*.

[0182] BOSTANCI, M. O. & BAGIRICI, F. (2006) The effects of octanol on penicillin induced epileptiform activity in rats: an in vivo study (辛醇对大鼠中青霉素诱导的癫痫样活动的作用: 一项体内研究). *Epilepsy Res*, 71, 188-94.

[0183] BRUST, J. C., NG, S. K., HAUSER, A. W. & SUSSER, M. (1992) Marijuana use and the risk of new onset seizures (大麻用途和新发作癫痫的风险). *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 103, 176-81.

[0184] CONSROE, P. F., WOOD, G. C. & BUCHSBAUM, H. (1975) Anticonvulsant Nature of Marihuana Smoking (吸大麻的抗惊厥剂性质). *J. American Medical Association* 234 306-307

[0185] CUNHA, J. M., CARLINI, E. A., PEREIRA, A. E., RAMOS, O. L., PIMENTEL, C., GAGLIARDI, R., SANVITO, W. L., LANDER, N. & MECHOULAM, R. (1980) Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients (将大麻二酚长期给予健康志愿者和癫痫患者). *Pharmacology*, 21, 175-85.

[0186] DAVIS, J. P., & RAMSEY, H. H. (1949) Antiepileptic Action of Marijuana-active Substances (大麻活性物质的抗癫痫作用). *Federation Proceedings* 8 284-285

[0187] DREIFUSS, F. E., BANCAUD, J., HENRIKSEN, O., RUBIO-DONNADIEU, F. PENRY, J. K. & SEINO, M. (1981) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures (用于修订癫痫发作的临床和脑电描记法分类的提议). *Epilepsia*, 22, 489-501.

[0188] FERDINAND, R. F., VAN DER ENDE, J., BONGERS, I., SELTEN, J. P., HUIZINK, A. & VERHULST, F. C. (2005) Cannabis--psychosis pathway independent of other types of psychopathology (独立于其它精神病理学类型的大麻--精神病途径). *Schizophr Res*, 79, 289-95.

[0189] FISHER, R. S., VICKREY, B. G., GIBSON, P., HERMANN, B., PENOVICH, P., SCHERER, A. & WALKER, S. (2000) The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions (来自患者视角的癫痫影响 I. 描述和主观感受). *Epilepsy Res*, 41, 39-51.

[0190] GASTAUT, H. (1970) Clinical and Electroencephalographical Classification of Epileptic Seizures (癫痫发作的临床和脑电描记法分类). *Epilepsia*, 11, 102-112.

- [0191] INSTITUTE OF MEDICINE(1999)Marijuana and medicine:Assessing the science base(大麻和药物:评估科学基础).National Academy Press
- [0192] LUTZ,B. (2004)On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures(内源性大麻素系统在控制神经元兴奋性和癫痫样发作的立即响应式激活).Biochem Pharmacol,68,1691-8.
- [0193] MACKIE, K. (2006)Cannabinoid receptors as therapeutic targets(作为治疗靶标的大麻素受体).Annu Rev Pharmacol Toxicol,46,101-22.
- [0194] MCCORMICK,D. A. & CONTRERAS,D. (2001)On the cellular and network bases of epileptic seizures(关于癫痫发作的细胞和网络基础).Annu Rev Physiol,63,815-46.
- [0195] MERLIS, J.K. (1970)Proposal for an International Classification of the Epilepsies(用于癫痫国际分类的提议).Epilepsia,11,114-119.
- [0196] NG等. (1990)Illicit drug use and the risk of new-onset seizures(药物的非法使用和新发作癫痫的风险),American Journal of Epidemiology132:47-57.
- [0197] OBAY, B. D. , TASDEMIR, E. , TUMER, C. , BILGIN, H. M. & SERMET, A. (2007)Antiepileptic effects of ghrelin on pentylentetrazole-induced seizures in rats(ghrelin对大鼠中戊四氮诱导的发作的抗癫痫作用).Peptides,28,1214-9.
- [0198] PEREIRA, M. B. , FREITAS, R. L. , ASSIS, M. A. , SILVA, R. F. , FONTELES, M. M. , FREITAS, R. M. & TAKAHASHI, R. N. (2007)Study pharmacologic of the GABAergic and glutamatergic drugs on seizures and status epilepticus induced by pilocarpine in adult Wistar rats(γ -氨基丁酸能和谷氨酸能药物对Wistar成年大鼠中毛果云香碱诱导的发作和癫痫持续状态的药理学研究).Neurosci Lett,419,253-7.
- [0199] RAUCA, C. , WISWEDEL, I. , ZERBE, R. , KEILHOFF, G. & KRUG, M. (2004)The role of superoxide dismutase and alpha-tocopherol in the development of seizures and kindling induced by pentylentetrazol-influence of the radical scavenger alpha-phenyl-N-tert-butyl nitron(超氧化剂歧化酶和 α -生育酚在戊四氮诱导的癫痫发作和发生的进展过程中的作用).Brain Res,1009,203-12.
- [0200] SANDER, J.W. (2003)The epidemiology of epilepsy revisited(再论癫痫的流行病学).Curr Opin Neurol,16,165-70.
- [0201] SWANN, J. W. (2004)The effects of seizures on the connectivity and circuitry of the developing brain(癫痫发作对正在发育的脑的连接和线路的作用).Ment Retard Dev Disabil Res Rev,10,96-100.
- [0202] TREMBLY B. SHERMAN M. (1990)Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant(大麻二酚作为辅助抗惊厥剂的双盲法临床研究).Marijuana ' 90 International Conference on Cannabis and Cannabinoids. Kolympari, Crete,1990年7月8-11日,.
- [0203] WINGERCHUK, D. (2004)Cannabis for medical purposes:cultivating science, weeding out the fiction(用于临床目的的大麻:培养科学,除去虚构).Lancet,364,315-6 .

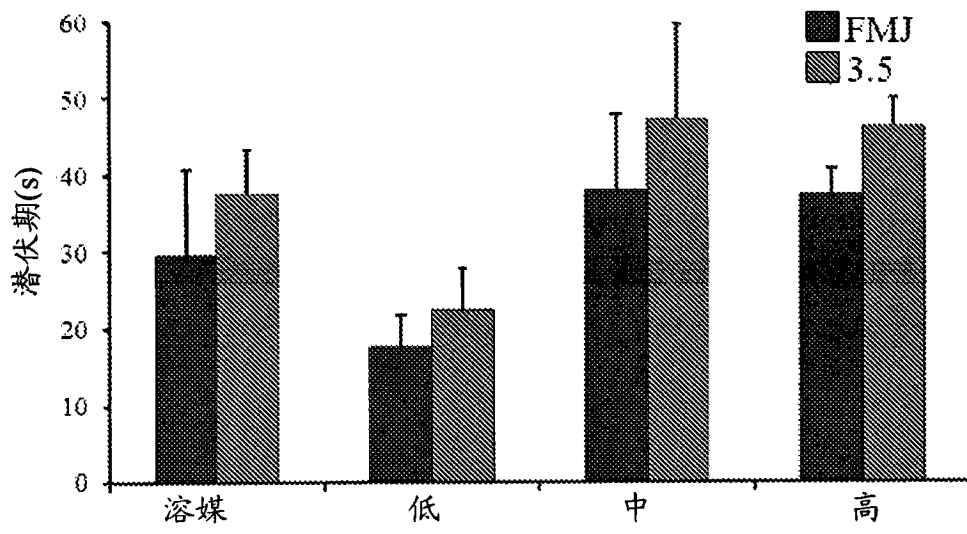


图 1

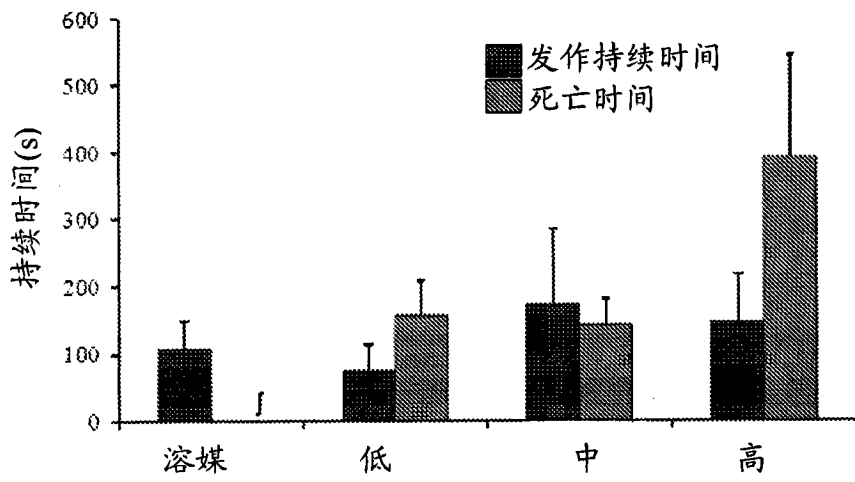


图 2

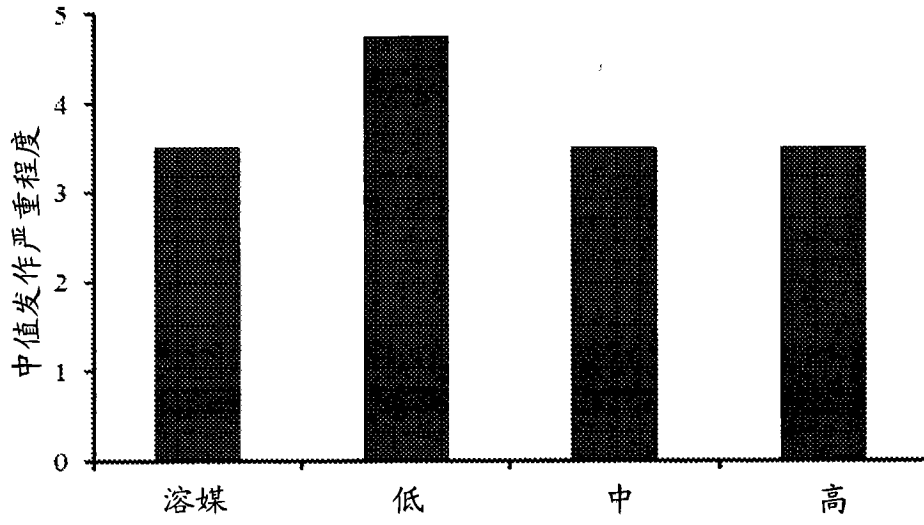


图 3

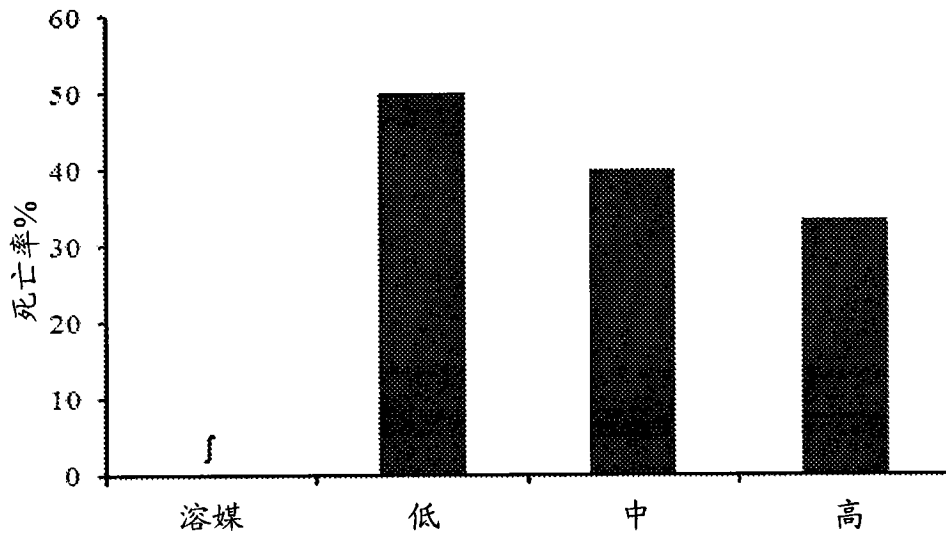


图 4

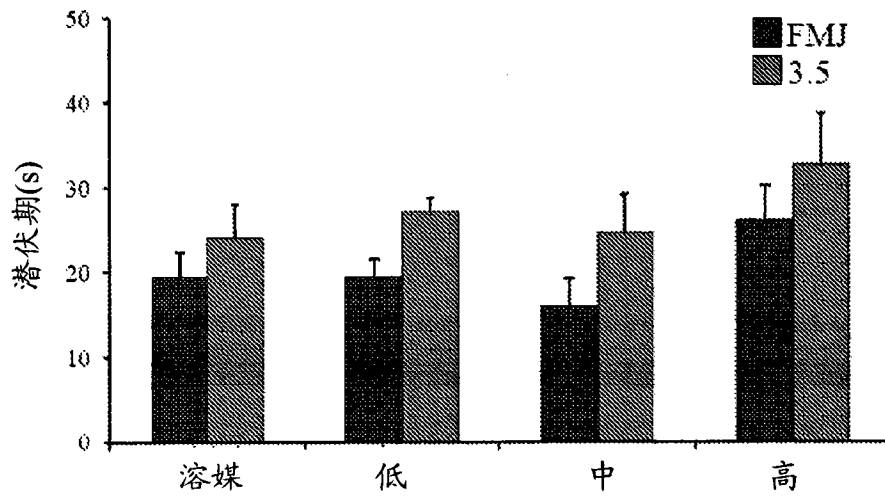


图 5

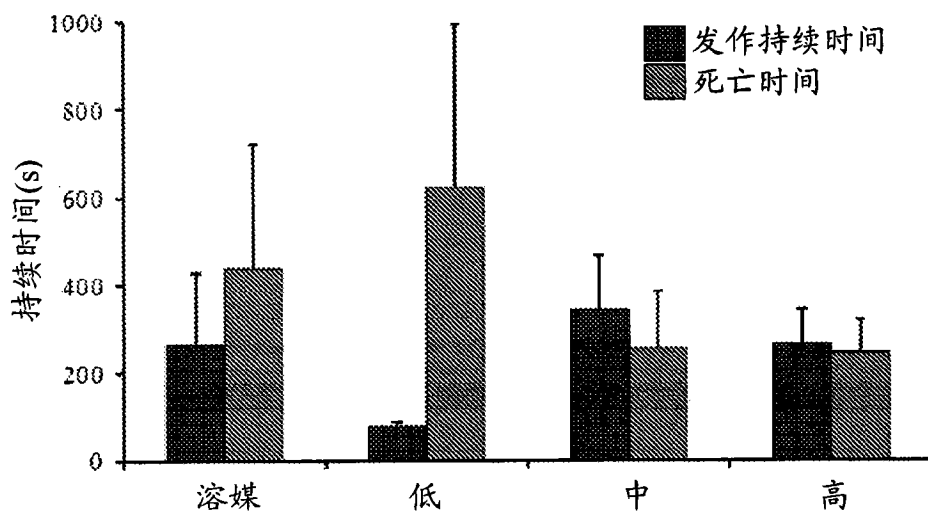


图 6

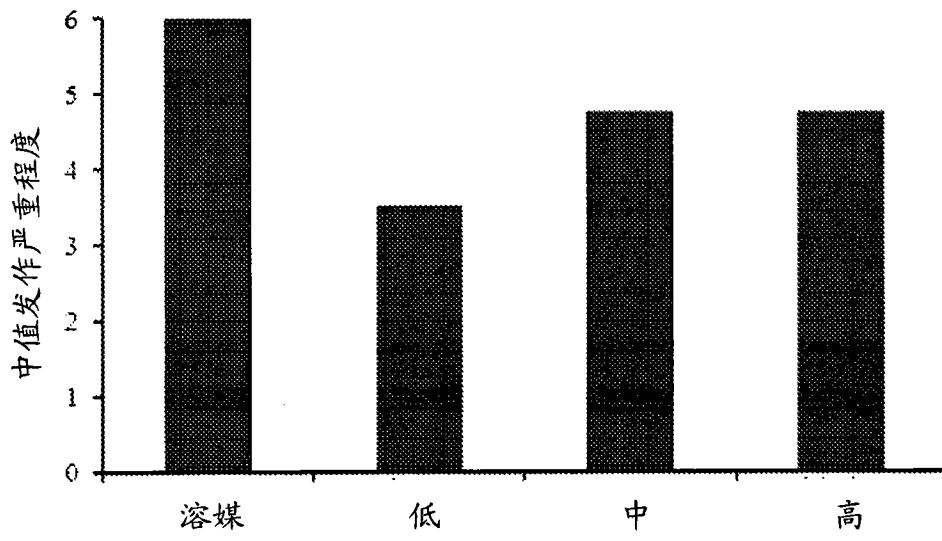


图 7

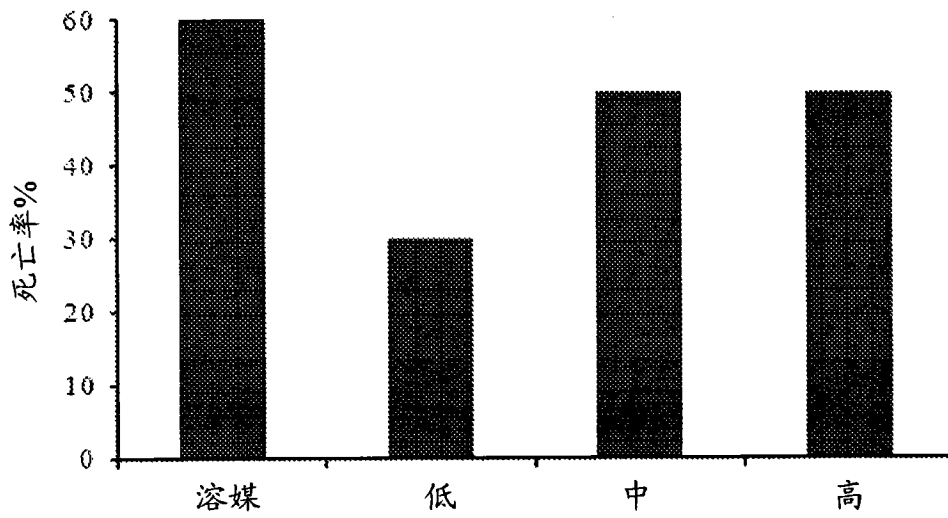


图 8

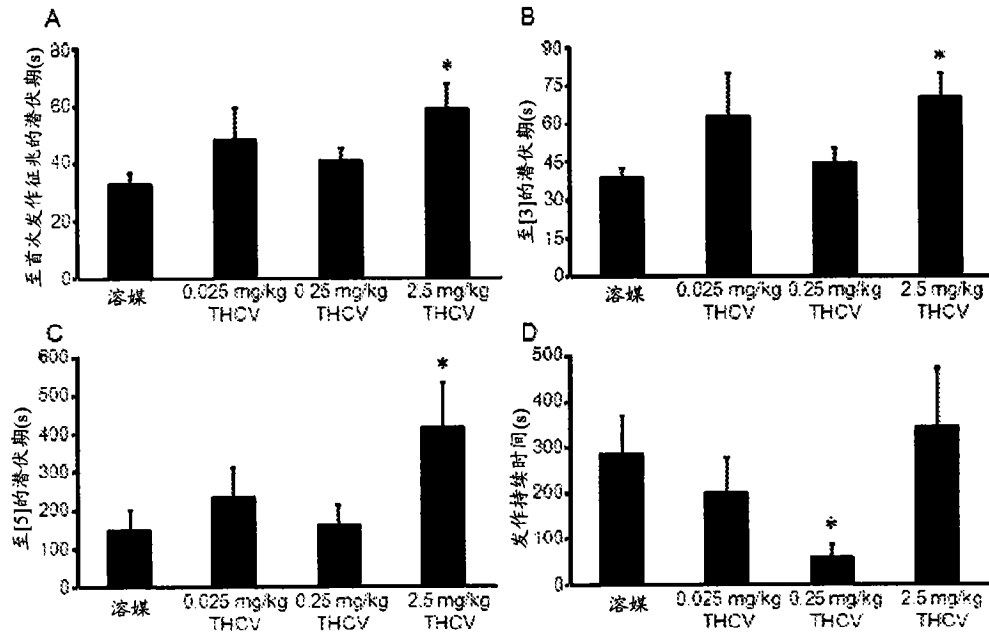


图 9A-D

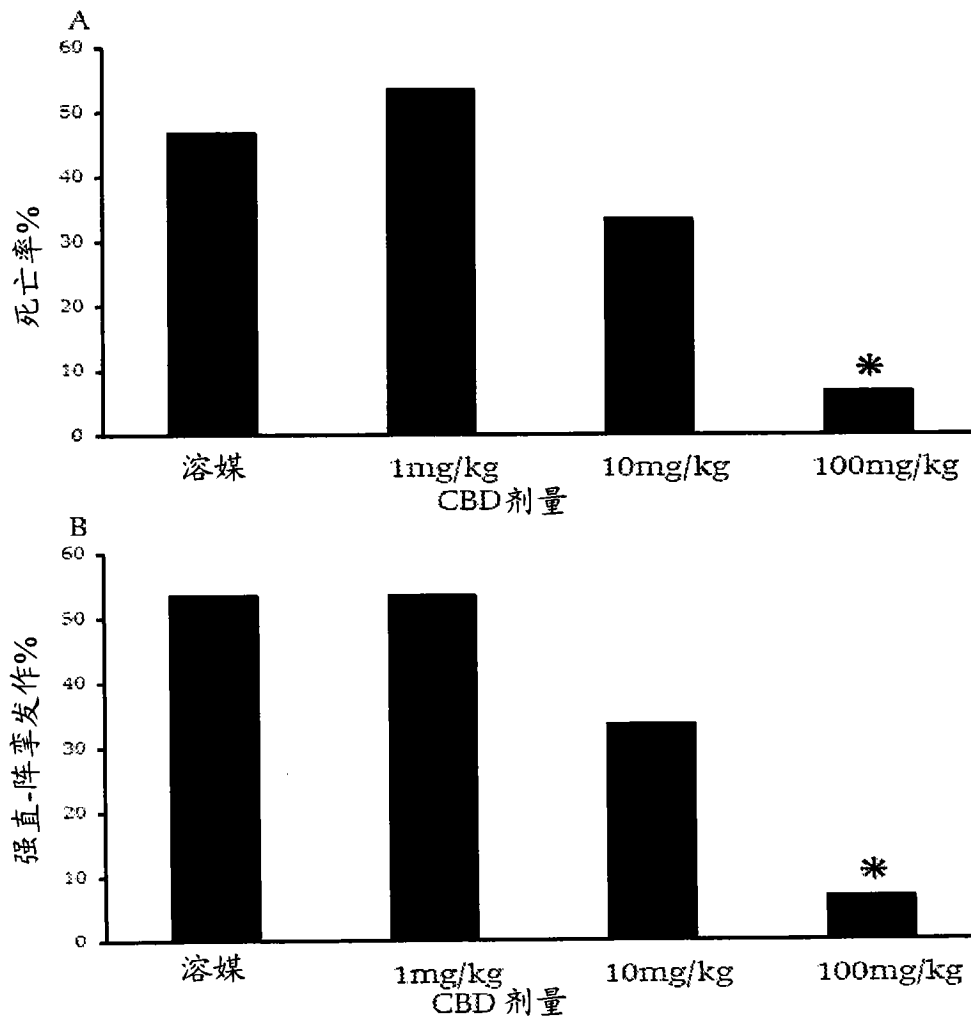


图 10A-B

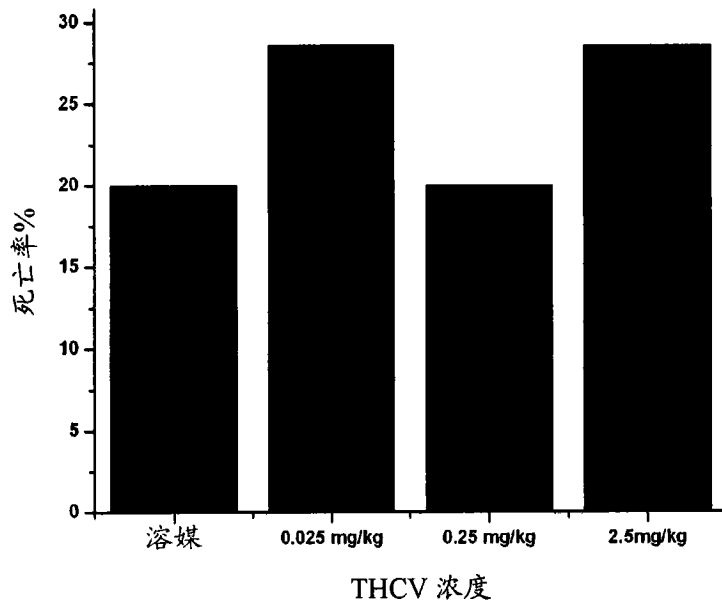


图 11

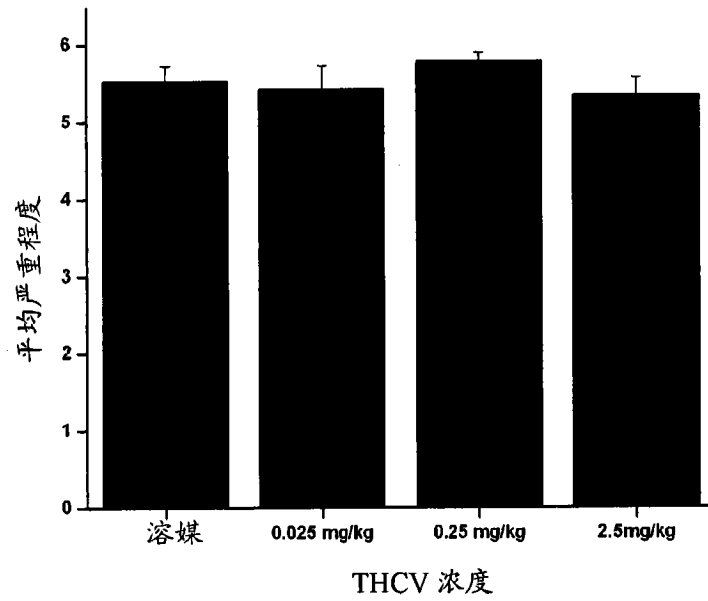


图 12

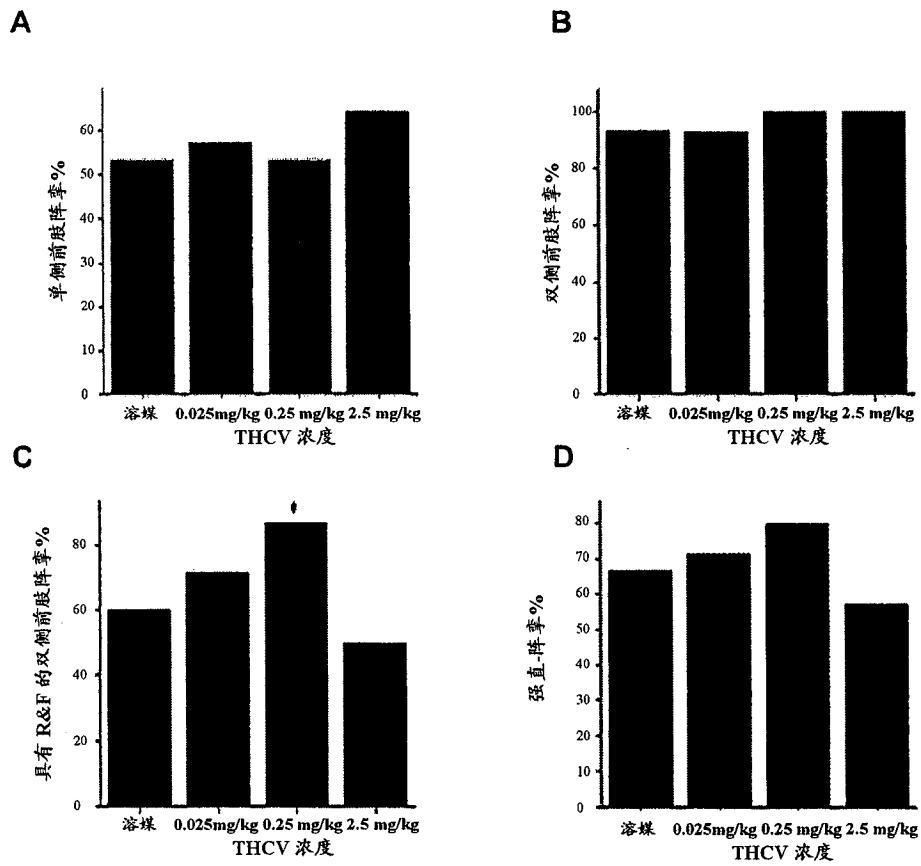


图 13A-D

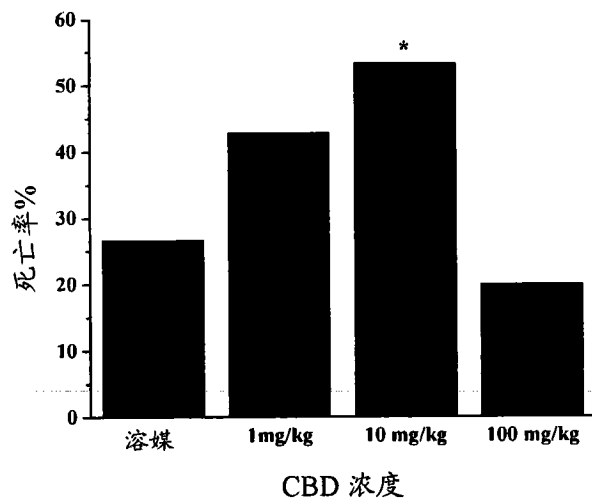


图 14

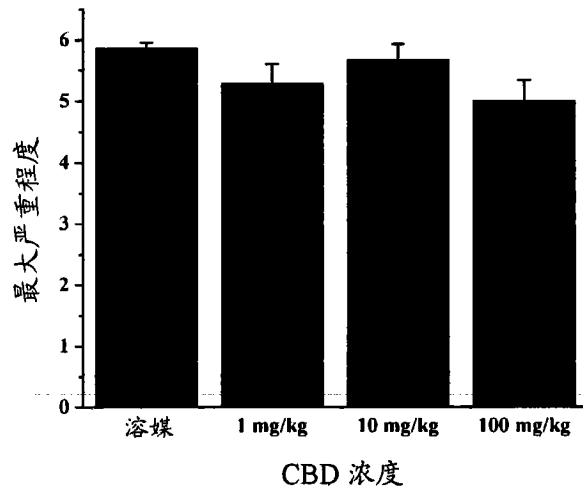
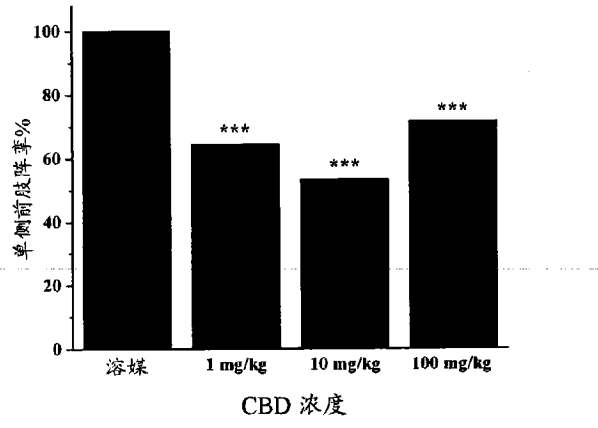
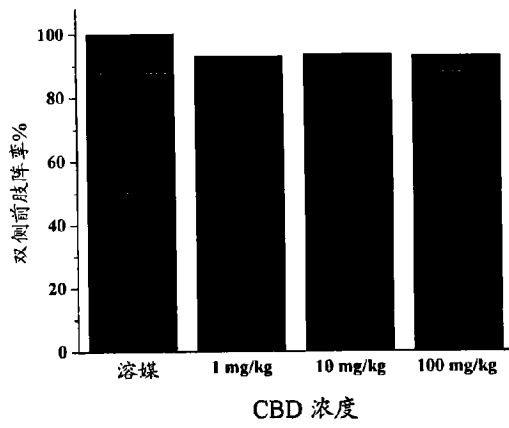


图 15

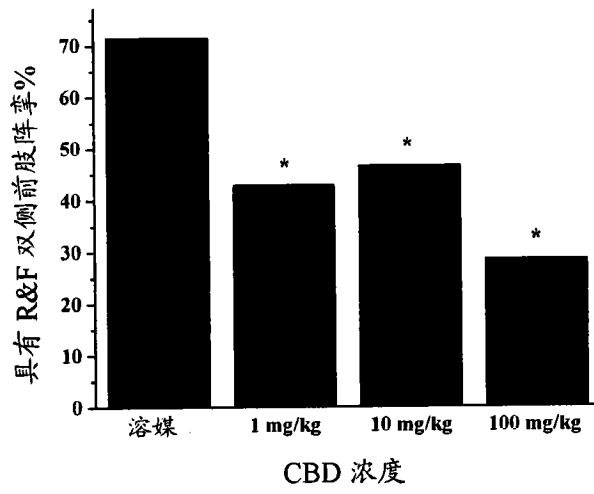
A



B



C



D

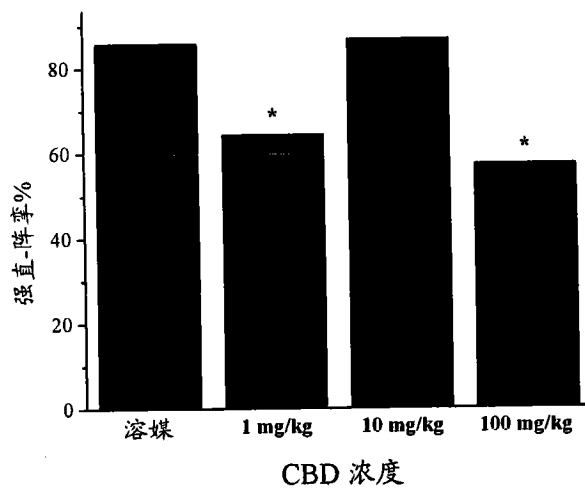


图 16A-D

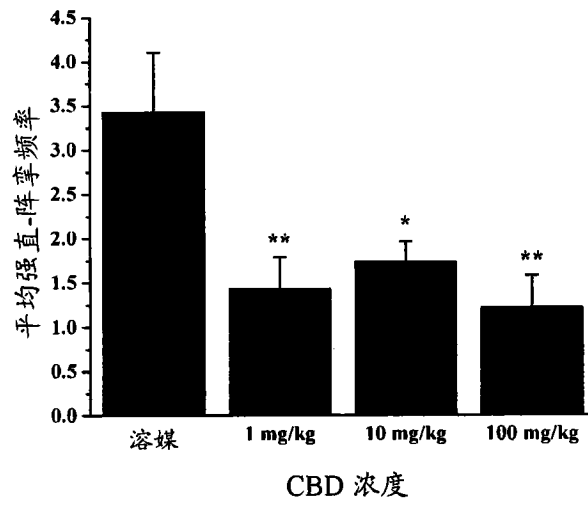


图 17

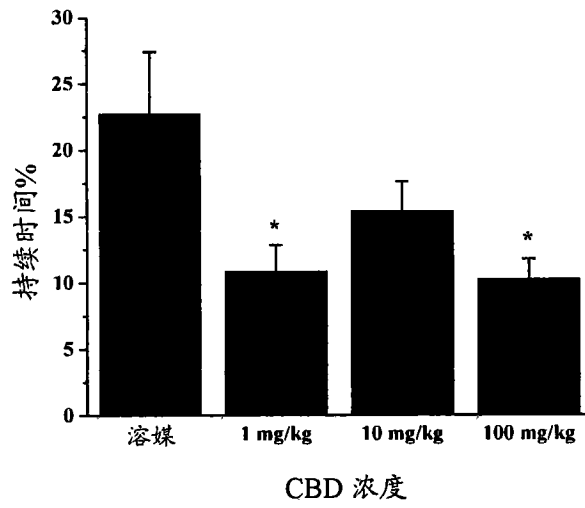


图 18

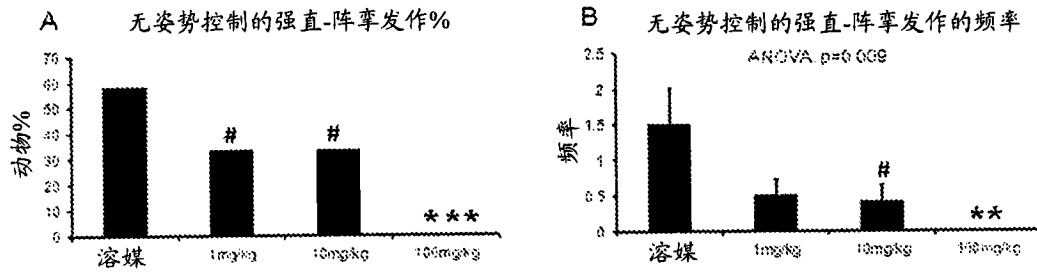


图 19A-B

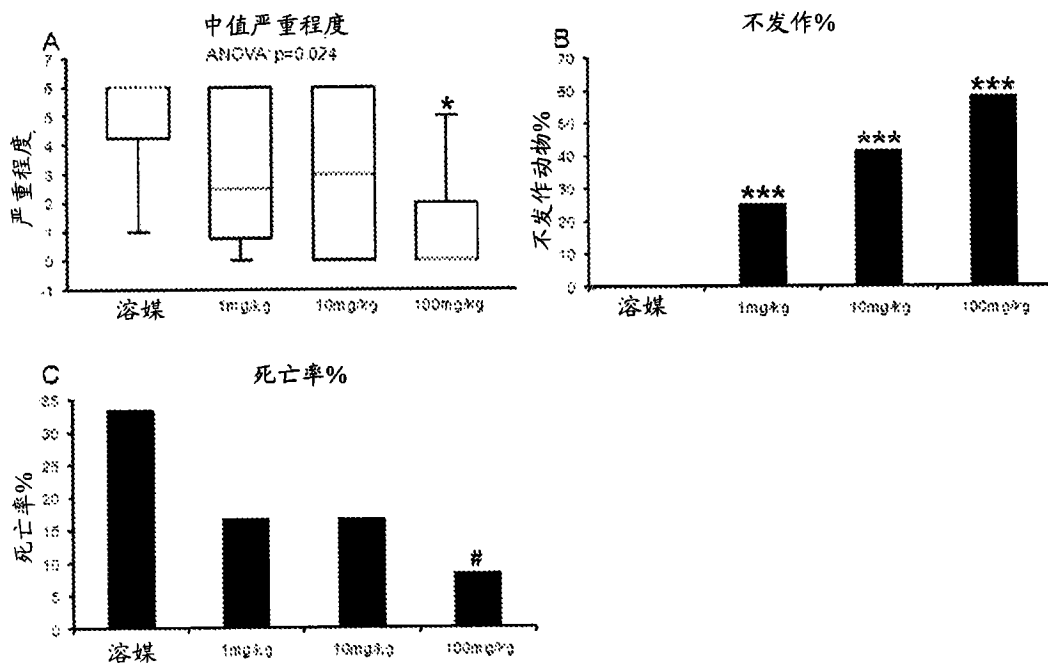


图 20A-C