

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2014/198993 A1

(43) Fecha de publicación internacional
18 de diciembre de 2014 (18.12.2014) **WIPO | PCT**

- (51) **Clasificación Internacional de Patentes:**
A61K 31/05 (2006.01) *A61K 31/35* (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
- (21) **Número de la solicitud internacional:**
PCT/ES2014/070491
- (22) **Fecha de presentación internacional:**
13 de junio de 2014 (13.06.2014)
- (25) **Idioma de presentación:** español
- (26) **Idioma de publicación:** español
- (30) **Datos relativos a la prioridad:**
P201330884 13 de junio de 2013 (13.06.2013) ES
- (71) **Solicitante:** **SERVICIO ANDALUZ DE SALUD** [ES/ES]; Avda. de la Constitución, 18, E-41071 Sevilla (ES).
- (72) **Inventores:** **PÉREZ SIMÓN, José Antonio**; Avda. de la Constitución, 18, E-41071 Sevilla (ES). **BARBADO GONZÁLEZ, María Victoria**; Avda. de la Constitución, 18, E-41071 Sevilla (ES).
- (74) **Mandatario:** **FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo**; Pº de la Habana 9-11, E-28036 Madrid (ES).
- (81) **Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publicada:**
— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

(54) **Title:** AGENTS FOR TREATING MULTIPLE MYELOMA

(54) **Título :** AGENTES PARA TRATAR EL MIELOMA MÚLTIPLE

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of compounds of a cannabinoid nature for inhibiting viability with increasing doses of myeloma cell lines. Furthermore, said compounds have been shown not to affect CD34+ cells (normal hematopoietic progenitors) in terms of viability and proliferation. For this reason, the invention paves the way for the use of compounds of a cannabinoid nature as a promising therapy against multiple myeloma and related diseases.

(57) **Resumen:** La presente invención se refiere al uso de compuestos de naturaleza cannabinoide para inhibir la viabilidad a dosis crecientes de líneas celulares del mieloma. Adicionalmente, estos mismo compuestos han demostrado no afectar, en términos de viabilidad y proliferación, las células CD34+ (progenitores hematopoyéticos normales). Por lo tanto, esta invención abre las puertas a la utilización de compuestos de naturaleza cannabinoide como una terapia prometedora frente al mieloma múltiple y enfermedades relacionadas.



WO 2014/198993 A1

Agentes para tratar el mieloma múltiple

Campo de la invención

La presente invención se encuentra dentro del campo de la medicina y la farmacia, y se refiere al uso de agentes cannabinoides para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de gammapatías monoclonales en general, y en particular para el tratamiento del mieloma múltiple.

Antecedentes de la invención

El mieloma múltiple (MM) es una hemopatía maligna caracterizada por una proliferación clonal de células plasmáticas

La tasa de incidencia del MM es de 4-5 por 100.000 habitantes y año. La edad de aparición se sitúa alrededor de los 65 años y aunque en los últimos años se ha expandido el arsenal terapéutico con el desarrollo de nuevas moléculas como los inhibidores de proteosomas o los fármacos inmunomoduladores (IMiDs), que se han venido a sumar a los tratamientos clásicos como melfalán y prednisona, además del trasplante de progenitores hematopoyéticos, el MM es considerado aún una enfermedad incurable.

Así, con los tratamientos disponibles hasta la fecha, la supervivencia a cinco años para el MM es aún baja, especialmente si se compara con otros tipos de cáncer. Por esta razón, existe la necesidad de proporcionar tratamientos alternativos a los actuales.

Breve descripción de la invención

Un primer aspecto de la invención, se refiere al uso de un agente cannabinoide en la elaboración de un medicamento para prevención y/o el tratamiento de una gammapatía monoclonal. En una realización preferida, la gammapatía monoclonal se selecciona de la lista que consiste en mieloma múltiple, leucemia de células

plasmáticas, macroglobulinemia de Waldeström y amiloidosis. En una realización aún más preferida, la gammapatía monoclonal es el mieloma múltiple.

En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, el agente cannabinoide se selecciona de entre agentes cannabinoides naturales o agentes cannabinoides sintéticos. En otra realización preferida, el agente cannabinoide sintético se selecciona de entre un agonista del receptor CB1, un agonista del receptor CB2, o un agonista mixto.

En otra realización más preferida, el agente cannabinoide sintético se selecciona de la lista que consiste en: HU-308 ; JWH-133; L-759, 633; PRS 211,375; AM-1241; JWH-015; L-759, 656; GW-842, 166X; GP-1 a; THC (tetrahidrocannabinol); HU-210; L-759, 656; WIN 55,212-2; CP 55940; CRA-13; SAB-378; JWH-018 (AM-678); CP 50,556-1 (levonantradol); cannabidiol+THC, o cualquiera de sus combinaciones.

Más preferiblemente, el agente cannabinoide es el WIN 55,212-2.

En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, el agente cannabinoide es natural y se selecciona de la lista que consiste en: agentes tipo cannabigerol (CBG), agentes tipo cannabicromeno (CBC), agentes tipo cannabidiol (CBD), agentes tipo cannabinodiol (CBND), agentes tipo tetrahidrocannabinol (THC), agentes tipo cannabinoil (CBN), agentes cannabitriol (CBT), agentes cannabielsoin (CBE), agentes isocannabinoides, agentes tipo cannabiciclol (CBL), agentes tipo cannabicitran (CBT), agentes tipo cannabicromanona (CBCN), o cualquiera de sus combinaciones.

Así, en otra realización preferida del primer aspecto de la invención el agente cannabinoide natural es un agente del tipo cannabigerol (CBG), que se selecciona de la lista que consiste en: cannabigerol (**E**)-**CBG-C₅**; cannabigerol monometil eter (**E**)-**CBGM-C₅ A**; ácido cannabinerolico A (**Z**)-**CBGA-C₅ A**; cannabigerovarina (**E**)-**CBGV-C₃**; ácido cannabigerolico A (**E**)-**CBGA-C₅ A**; ácido cannabigerolico A monometil éter (**E**)-**CBGAM-C₅ A**; ácido cannabigerovarínico A (**E**)-**CBGVA-C₃ A**, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida del primer aspecto de la invención el agente cannabinoide natural es un agente del tipo tipo cannabicromeno (CBC), que se selecciona de la lista que consiste en: (±)-cannabicromeno **CBC-C₅**; (±)-ácido

cannabicromenico A **CBCA-C₅ A**; (±)-cannabicromevarina **CBCV-C₃**; (±)-ácido cannabichromevarinico A **CBCVA-C₃ A**, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida el agente cannabinoide natural es un agente del tipo cannabidiol (CBD), que se selecciona de la lista que consiste en: (-)-cannabidiol **CBD-C₅**; cannabidiol momometil eter **CBDM-C₅**; cannabidiol-C₄ **CBD-C₄**; (-)-cannabidivarina **CBDV-C₃**; cannabidiorcol **CBD-C₁**; ácido cannabidiolico **CBDA-C₅**; ácido cannabidivarinico **CBDVA-C₃**, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida el agente cannabinoide natural es un agente del tipo cannabinodiol (CBND), que se selecciona de la lista que consiste en: cannabinodiol **CBND-C₅**; cannabinodivarina **CBND-C₃**, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida el agente cannabinoide natural es un agente del tipo tetrahidrocannabinol (THC), que se selecciona de la lista que consiste en: Δ^9 -Tetrahidrocannabinol **Δ^9 -THC-C₅** ; Δ^9 Tetrahidrocannabinol-C₄ **Δ^9 -THC-C₄** ; Δ^9 -Tetrahidrocannabivarina **Δ^9 -THCV-C₃** ; Δ^9 -Tetrahidrocannabiorcol **Δ^9 -THCO-C₁** ; Δ^9 -Tetrahidrocannabinolic acid A **Δ^9 -THCA-C₅ A**; Δ^9 -ácido tetrahidrocannabinolico B **Δ^9 -THCA-C₅ B**; Δ^9 -ácido tetrahidrocannabinolico -C₄ A y/o B **Δ^9 -THCA-C₄ A y/o B**; Δ^9 -ácido tetrahidrocannabivarinico A **Δ^9 -THCVA-C₃ A**; Δ^9 -ácido tetrahidrocannabiorcolico A y/o B **Δ^9 -THCOA-C₁ A y/o B**; (-)- Δ^8 -*trans* (6aR,10aR)- Δ^8 -Tetrahidrocannabinol **Δ^8 -THC-C₅**; (-)- Δ^8 -*trans*-(6aR,10aR)-ácido tetrahidrocannabinolico A **Δ^8 -THCA-C₅ A**; (-)-(6aS,10aR)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol **(-)-*cis*- Δ^9 -THC-C₅**, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida el agente cannabinoide natural es un agente del tipo cannabinol (CBN), que se selecciona de la lista que consiste en: cannabinol **CBN-C₅**; cannabinol-C₄ **CBN-C₄**; cannabivarin **CBN-C₃**; cannabinol-C₂ **CBN-C₂**; cannabiorcol **CBN-C₁**; ácido cannabinolico A **CBNA-C₅ A**; cannabinol metil éter **CBNM-C₅**, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida el agente cannabinoide natural es un agente del tipo cannabitriol (CBT), que se selecciona de la lista que consiste en: (-)-(9R,10R)-*trans*-cannabitriol **(-)-*trans*-CBT-C₅**; (+) (9S,10S)-Cannabitriol **(+)-*trans*-CBT-C₅**; (±)-(9R,10S/9S,10R)-Cannabitriol **(±)-*cis*-CBT-C₅**; (-)-(9R,10R)-*trans*-10-O-Ethyl-cannabitriol **(-)-*trans*-CBT-OEt-C₅**; (±)-(9R,10R/9S,10S)-Cannabitriol-C₃ **(±)-*trans*-**

Un segundo aspecto de la presente invención, se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende uno de los agentes cannabinoides descritos en la presente invención, para la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una gammapatía monoclonal. Más preferiblemente, la gammapatía monoclonal se selecciona de la lista que consiste en: mieloma múltiple, leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia de Waldeström y amiloidosis. En una realización aún más preferida, la gammapatía monoclonal es el mieloma múltiple.

Más preferiblemente, la composición del segundo aspecto de la invención además comprende otro principio activo. Aún más preferiblemente el principio activo se selecciona de la lista que consiste en: Velcade, Melfalan, Prednisona, Revlimd, Dexametasona, Talidomida, Doxirrubicina, Bortezomid, Mozobil, factor estimulante de colonias de granulocitos, pomailidomida, carfizomid, o cualquiera de sus combinaciones. Aún más preferiblemente la composición farmacéutica comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una preparación combinada que comprende un agente cannabioide de la invención y otro principio activo, en la elaboración de un medicamento para su administración combinada, simultánea o secuencial, para el tratamiento de una gammapatía monoclonal. Más preferiblemente, la gammapatía monoclonal se selecciona de entre el mieloma múltiple, leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia de Waldeström, amiloidosis, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización aún más preferida, la gammapatía monoclonal es el mieloma múltiple. Aún más preferiblemente el principio activo se selecciona de entre Velcade, Melfalan, Prednisona, Revlimd, Dexametasona, Talidomida, Doxirrubicina, Bortezomid, Mozobil, factor estimulante de colonias de granulocitos, pomailidomida, carfizomid, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida, la preparación combinada de la invención además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida, la preparación combinada de la invención además comprende otro principio activo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: La línea celular de mieloma U266 fue incubada a las concentraciones indicadas con el cannabinoide WIN, 55-212,2 durante 48h y la viabilidad celular fue determinada mediante la metabolización de MTT. Los valores medios de proliferación de los cultivos celulares control no-tratados se tomaron como 100%. Los datos corresponden a las medias +/- la desviación estándar de los triplicados de cada uno de los 4 ensayos realizados. La viabilidad celular de U266 disminuye significativamente ($p < 0.05$) a concentraciones de 10uM y 20uM hasta un 40%, mientras que a concentraciones de 50uM la inhibición de la viabilidad celular alcanza un 60%.

Figura 2: Esta figura desarrolla los datos ejemplificados en la figura 1 y muestra como a tiempos de incubación más largos, 96h, la disminución de la viabilidad celular alcanza un 80% a concentraciones de 50uM.

Figura 3: La viabilidad celular de la línea U266 tras el tratamiento durante 48h con el agente cannabinoide fue determinada también por citometría de flujo mediante el marcaje con 7AAD. Los resultados obtenidos fueron similares a los detectados con el ensayo de MTT. Como se observa en la figura el cannabinoide ejerce efecto citotóxico en las células a partir de concentraciones de 10uM, y esta reducción de viabilidad celular es significativa ($p < 0.05$) según el análisis estadístico t de Student.

Figura 4: La línea celular de mieloma MM1.S fue incubada a concentraciones crecientes con el cannabinoide WIN, 55-212,2 y la viabilidad celular fue determinada mediante la metabolización de MTT. Los valores medios de proliferación de los cultivos celulares control no-tratados se tomaron como 100%. Los datos corresponden a las medias +/- la desviación estándar de los triplicados de cada uno de los 4 ensayos realizados. A tiempos de incubación de 48h, La viabilidad celular de la línea MM1.S disminuyó notablemente a partir de concentraciones de 10uM, 20uM y 50uM, con una citotoxicidad superior al 50%.

Figura 5: Esta figura desarrolla los datos ejemplificados en la figura 4 y muestra que cuando la línea celular es tratada con el cannabinoide durante tiempos de incubación más largos (96h), la viabilidad celular también se ve afectada a las mismas dosis de WIN, 55-212,2, no obstante esta disminución es menor que a tiempos cortos de incubación.

Figura 6: Las células CD34+, progenitores hematopoyéticos (A) fueron aislados a partir de sangre periférica, y la citotoxicidad del WIN se determinó por el ensayo de MTT tras 18h de incubación. Los cultivos primarios de médula ósea fueron incubados durante 18h con el cannabinoide a las mismas concentraciones utilizadas en los ensayos anteriores. La población de células polimorfonucleadas (B) fue identificada con anti-CD64, y se observó que la viabilidad celular de esta población determinada mediante el marcaje con 7AAD no era afectada por el cannabinoide. Tras el tratamiento ex vivo durante 18h con el agente cannabinoide, observamos que la población de linfocitos (C) en el cultivo primario de la médula ósea, CD45+, ve afectada su viabilidad celular a la concentración de 50 uM, disminuyendo ésta en un 40%. Sin embargo la población de células plasmáticas (D) se reduce drásticamente tras la incubación a dosis de 20uM y 50uM, reduciéndose en este último caso más de un 80% la viabilidad celular de esta población.

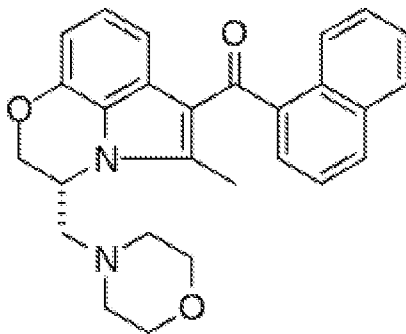
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia que se caracteriza por la proliferación clonal de células plasmáticas malignas en la médula ósea y se asocia con presencia de componente monoclonal o proteína M en sangre y/o suero.

Con el objetivo de lograr una terapia eficaz frente a esta enfermedad, los autores de la presente invención han llegado al sorprendente hallazgo que compuestos de naturaleza cannabinoide son capaces de inhibir la viabilidad a dosis crecientes de líneas celulares del mieloma, mientras que las células CD34+ (progenitores hematopoyéticos normales), los granulocitos y los linfocitos no se ven afectados en términos de viabilidad y proliferación. Por lo tanto, esta invención abre las puertas a la utilización de compuestos de naturaleza cannabinoide como una terapia prometedora frente al mieloma múltiple y enfermedades relacionadas.

Para llevar a cabo el presente hallazgo, los autores de la presente invención valoraron si el compuesto cannabinoide denominado **WIN 55,212-2** con la siguiente fórmula química (R)-(+)-[2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morpholinylmethyl)pirrolo[1,2,3-de]-1,4 benzoxazin-6-il]-1-naftalenilmetanona, número CAS 131543-23-2, y estructura (I):

Estructura (I)



era capaz de inhibir la viabilidad de líneas celulares establecidas de mieloma tales como la línea celular de mieloma U266 y la línea celular del mieloma múltiple MM1.S. Se hace notar que el compuesto WIN 55,212-2 es un agonista inespecífico de los receptores cannabinoides CB1 y CB2.

Para determinar el efecto del compuesto cannabinoide WIN 55,212-2, se incubó la línea celular de mieloma U266 durante un periodo de 48 y 96 horas con concentraciones crecientes de WIN 55,212-2 entre 0.5 y 50uM, la viabilidad celular fue determinada mediante la metabolización de MTT. El ensayo de MTT esta basado en la capacidad de las enzima mitocondrial, succinato-deshidrogenasa de células viables para transformar la sal de tetrazolio MTT en un producto de color azul, el MTT formazán, que es proporcional al número de células vivas presentes. Los valores medios de proliferación de los cultivos celulares control no-tratados se tomaron como 100%.

Tal y como se puede observar en la figura 1, concentraciones entre 10 y 20uM del compuesto WIN 55,212-2 fueron capaces de inhibir la viabilidad celular en aproximadamente un 40% y concentraciones de 50uM produjeron una inhibición de aproximadamente el 60% de la viabilidad celular, Adicionalmente, tal y como se refleja en la figura 2, periodos más largos de incubación, en concreto de 96 horas, produjeron una inhibición de la viabilidad celular de aproximadamente un 80% a concentraciones de 50uM.

Estos mismos ensayos se repitieron incubando la línea celular de mieloma U266 durante un periodo de 48 horas con concentraciones crecientes de WIN 55,212-2 entre 0.5 y 50uM. No obstante, la viabilidad celular se determinó mediante citometría de flujo en vez de mediante la metabolización de MTT, los resultados se ilustran en

la figura 3 y tal y como se puede observar éstos son muy similares a los ya expuestos anteriormente en las figuras 1 y 2.

Por lo tanto, a raíz de los resultados expuestos en las figuras 1 a 3, se puede determinar claramente cómo la viabilidad celular de líneas celulares establecidas de mieloma disminuye significativamente ($p < 0.05$) a concentraciones superiores a 10 μ M tanto a 48 horas como a tiempos de incubación más largos.

Con el objetivo de verificar los anteriores datos, los autores de la presente invención analizaron la capacidad del compuesto WIN 55,212-2 para inhibir la viabilidad de una segunda línea celular del mieloma, en este caso la línea celular del mieloma múltiple MM1.S. Los resultados de estos experimentos han quedado fielmente reflejados en las figuras 4 y 5.

En este sentido, para llevar a cabo estos ensayos los autores incubaron la línea celular de mieloma MM1.S a diferentes concentraciones con el agente cannabinoide WIN, 55-212,2 durante 48 y 96 horas, y la viabilidad celular fue determinada mediante la metabolización de MTT. Los valores medios de proliferación de los cultivos celulares control no-tratados se tomaron como 100%. Los datos corresponden a las medias \pm la desviación estándar de los triplicados de cada uno de los 4 ensayos realizados. Tal y como se puede observar en las figuras 4 y 5 la viabilidad celular disminuyó notablemente a partir de concentraciones superiores a 1 μ M cuando las células MM1.S fueron incubadas durante 48 horas. También se reduce la viabilidad celular tras 96 horas de exposición al fármaco a las mismas concentraciones. De estos datos se puede deducir que la línea celular MM1.S es más sensible al WIN 55,212-2, que la línea celular U266. Estos datos permiten afirmar la potencialidad del compuesto WIN 55,212-2, como terapia efectiva frente al tratamiento del mieloma múltiple y de enfermedades relacionadas.

Por último, los autores de la presente invención evaluaron la toxicidad del agente cannabinoide WIN 55,212-2, lo cual se determinó en términos de viabilidad celular mediante dos tipos de ensayos, uno basado en la reducción del Bromuro de 3 (4,5 dimetil-2-tiazolil)-2,5-difeniltetrazólico (MTT), y otro basado en la interacción de la 7AAD. Se utilizaron cultivos primarios de células mononucleadas obtenidas a partir de sangre periférica de donantes sanos (progenitores hematopoyéticos CD 34+) y de

médula ósea de pacientes de mieloma múltiple (CD64+, granulocitos (B), CD45+, linfocitos (C) y CD38+, células plasmáticas (D)).

Las células hematopoyéticas progenitoras CD34+ se aislaron a partir de aféresis de donantes sanos por métodos inmunomagnéticos. Para ello las células se incubaron 30 min a 4°C con microesferas magnéticas unidas al anticuerpo anti-CD34. Posteriormente las células fueron seleccionadas mediante un separador inmunomagnético, y posteriormente cultivadas en placas multi-pocillo a una densidad celular de millón de células por mililitro de medio RPMI suplementado más 20% suero bovino fetal (SBF).

Las células plasmáticas, granulocitos y linfocitos fueron obtenidas de muestras de médula ósea de pacientes con mieloma múltiple tras lisis hipotónica con cloruro de amonio (0,16 M en Tris 0,17 M, pH 7,6) durante 10 min a temperatura ambiente, con el fin de eliminar la población celular de eritrocitos. La suspensión celular resultante de la lisis, que sólo contiene las células mononucleadas, se sembró en placas multi-pocillo a la misma densidad celular que las células progenitoras utilizando medio RPMI suplementado más 20% suero bovino fetal.

Los cultivos primarios fueron incubados en presencia y ausencia del agente cannabinoide WIN 55, 212-2 a diferentes concentraciones. El rango de concentraciones ensayado con el agente WIN 55, 212-2 fue de 0.5-50 micromolar. Los tiempos de incubación de los cultivos primarios en presencia o ausencia del agente cannabinoide fueron de 12 ó 18 horas.

Tal y como se puede observar claramente en las figuras 6A-6D la viabilidad celular no fue afectada en las poblaciones de progenitores hematopoyéticos (A) y de granulocitos (B). En la población de linfocitos (C) sólo se detectó pérdida de viabilidad a la dosis más alta. Sin embargo, WIN produjo una drástica reducción de la viabilidad celular de las células plasmáticas (D) cuando son tratadas a dosis superiores a 10uM.

Estos resultados demuestran que la utilización de compuestos agonistas de los receptores cannabinoides CB1 y/o CB2, particularmente WIN 55, 212-2, no sólo presentan citotoxicidad frente a líneas celulares establecidas de mieloma sino que estos compuestos presentan un bajo perfil de toxicidad lo que abre las puertas hacia su utilización como una terapia prometedora frente al mieloma múltiple y

enfermedades relacionadas. Así, un agente agonista del receptor CB1, un agonista del receptor CB2, o un agonista mixto se puede utilizar en la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una gammapatía monoclonal, particularmente para la prevención y/o el tratamiento del mieloma múltiple, leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia de Waldeström y amiloidosis.

Por tanto, un primer aspecto de la invención se refiere al uso de un agente de naturaleza cannabinoide en la elaboración de un medicamento para prevención y/o el tratamiento de una una gammapatía monoclonal. En una realización preferida, la gammapatía monoclonal se selecciona de la lista que consiste en: mieloma múltiple, leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia de Waldeström y amiloidosis.

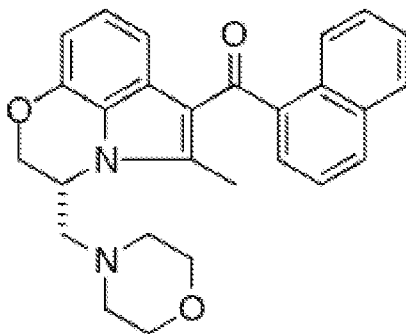
En otra realización preferida, el agente cannabinoide se selecciona de entre agentes cannabinoides naturales o agentes cannabinoides sintéticos. En otra realización preferida, el agente de naturaleza cannabinoide se selecciona de entre un agonista del receptor CB1, un agonista del receptor CB2, o un agonista mixto.

En otra realización más preferida, el agente cannabinoide sintético se selecciona de la lista que consiste en: HU-308; L-759, 633; PRS 211,375; AM-1241; 2-(3-metilciclohexil)-5-(l, l'-dimetilheptil)-resorcinol isómeros (0 a 1,797 y 0-1798); 2 - (3R-metilciclohexil) -5 - (l,-dimetilheptil)-resorcinol (0 - 1826); bicíclicos derivados hidroxilo resorcinol; l-{4 - (l, l-Dimeitil-heptil) -2,6-dimetoxi-fenil}-3-metil-ciclohexanol (0 a 2137, 0-1966, 0-1967); JWH-015; L-759, 656; GW-842, 166X; GP-1 a; THC; HU-210; L-759, 656; WIN 55,212-2; CP 55940; CRA-13 (SAB-378); JWH-018 (AM-678) CP 50,556-1 (levonantradol), cannabidiol+THC, o cualquiera de sus combinaciones.

Más preferiblemente, el agente cannabinoide es WIN 55,212-2.

En esta memoria se entiende por WIN 55,212-2 un compuesto que tienen como fórmula química IUPAC (International Union of Puré and Applied Chemistry) (R)-(+)-[2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morpholinylmethyl)pirrolo[1,2,3-de]-1,4 benzoxazin-6-il]-1-naftalenilmetanona, número CAS 131543-23-2, y fórmula (I):

Fórmula (I)



o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

El término “sales o solvatos farmacéuticamente aceptables” se refiere a cualquier sal, éster, solvato farmacéuticamente aceptables, o cualquier otro compuesto que, en su administración, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto tal y como los descritos en el presente documento. No obstante, se observará que las sales farmacéuticamente inaceptables también caen dentro del alcance de la invención, ya que éstas pueden ser útiles para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, prodrogas y derivados puede ser llevada a cabo mediante métodos conocidos en el estado de la técnica.

Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento son sintetizadas a partir del compuesto de la invención, mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales son preparadas, por ejemplo, reaccionando las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. En general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de las sales de adición ácidas incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluensulfonato.

Ejemplos de sales de adición alcalinas incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, glucamina y sales aminoácidas básicas.

Derivados o prodrogas especialmente preferidos son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de la invención cuando estos compuestos son administrados al sujeto (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado oralmente sea absorbido más rápidamente a la sangre) o que mejoran el suministro del compuesto a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) respecto al compuesto inicial.

En otra realización preferida, el agente cannabinoide es natural, y se selecciona de la lista que consiste en: agentes tipo cannabigerol (CBG), agentes tipo cannabicromeno (CBC), agentes tipo cannabidiol (CBD), agentes tipo cannabinodiol (CBND), agentes tipo tetrahidrocannabinol (THC), agentes tipo cannabinol (CBN), agentes cannabitriol (CBT), agentes cannabielsoin (CBE), agentes isocannabinoides, agentes tipo cannabicitran (CBT), agentes tipo cannabicitran (CBT), agentes tipo cannabicitran (CBT), agentes tipo cannabicitran (CBT), agentes tipo cannabicitran (CBT), o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización más preferida el agente cannabinoide natural es un agente del tipo cannabigerol (CBG), que se selecciona de la lista que consiste en: cannabigerol (**E**)-**CBG-C₅**; cannabigerol monometil eter (**E**)-**CBGM-C₅ A**; ácido cannabigerólico A (**Z**)-**CBGA-C₅ A**; cannabigerovarina (**E**)-**CBGV-C₃**; ácido cannabigerólico A (**E**)-**CBGA-C₅ A**; ácido cannabigerólico A monometil éter (**E**)-**CBGAM-C₅ A**; ácido cannabigerovarínico A (**E**)-**CBGVA-C₃ A**, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización más preferida el agente cannabinoide natural es un agente del tipo cannabicromeno (CBC), que se selecciona de la lista que consiste en: (±)-cannabicromeno **CBC-C₅**; (±)-ácido cannabicroménico A **CBCA-C₅ A**; (±)-cannabichromevarina **CBCV-C₃**; (±)-ácido cannabichromevarínico A **CBCVA-C₃ A**, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización más preferida el agente cannabinoide natural es un agente del tipo cannabidiol (CBD), que se selecciona de la lista que consiste en: (-)-cannabidiol **CBD-C₅**; cannabidiol monometil eter **CBDM-C₅**; cannabidiol-C₄ **CBD-C₄**;

(-)-cannabidivarina **CBDV-C₃**; cannabidiol **CBD-C₁**; ácido cannabidiolico **CBDA-C₅**; ácido cannabidivarinico **CBDVA-C₃**, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización más preferida donde el agente cannabinoide natural es un agente del tipo tipo cannabinodiol (CBND), que se selecciona de la lista que consiste en: cannabinodiol **CBND-C₅**; cannabinodivarina **CBND-C₃**, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización más preferida el agente cannabinoide natural es un agente del tipo tetrahidrocannabinol (THC), que se selecciona de la lista que consiste en: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol **Δ^9 -THC-C₅** ; Δ^9 Tetrahydrocannabinol-C₄ **Δ^9 -THC-C₄** ; Δ^9 -Tetrahydrocannabivarina **Δ^9 -THCV-C₃** ; Δ^9 -Tetrahydrocannabinol **Δ^9 -THCO-C₁** ; ácido Δ^9 -Tetrahydrocannabinolico A **Δ^9 -THCA-C₅ A**; Δ^9 -ácido tetrahydrocannabinolico B **Δ^9 -THCA-C₅ B**; Δ^9 -ácido tetrahydrocannabinolico -C₄ A y/o B **Δ^9 -THCA-C₄ A y/o B**; Δ^9 -ácido tetrahydrocannabivarinico A **Δ^9 -THCVA-C₃ A**; Δ^9 -ácido tetrahydrocannabinolico A y/o B **Δ^9 -THCOA-C₁ A y/o B**; (-)- Δ^8 -*trans* (6aR,10aR)- Δ^8 -Tetrahydrocannabinol **Δ^8 -THC-C₅**; (-)- Δ^8 -*trans*-(6aR,10aR)-ácido tetrahydrocannabinolico A **Δ^8 -THCA-C₅ A**; (-)-(6aS,10aR)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol **(-)-*cis*- Δ^9 -THC-C₅**, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización más preferida, el agente cannabinoide natural es un agente del tipo cannabinol (CBN), que se selecciona de la lista que consiste en: cannabinol **CBN-C₅**; cannabinol-C₄ **CBN-C₄**; cannabivarin **CBN-C₃**; cannabinol-C₂ **CBN-C₂**; cannabiorcol **CBN-C₁**; ácido cannabinolico A **CBNA-C₅ A**; cannabinol metil éter **CBNM-C₅**, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización más preferida el agente cannabinoide natural es un agente del tipo cannabitriol (CBT), que se selecciona de la lista que consiste en: (-)-(9R,10R)-*trans*-cannabitriol **(-)-*trans*-CBT-C₅**; (+) (9S,10S)-Cannabitriol **(+)-*trans*-CBT-C₅**; (±)-(9R,10S/9S,10R)-Cannabitriol **(±)-*cis*-CBT-C₅**; (-)-(9R,10R)-*trans*-10-O-Ethyl-cannabitriol **(-)-*trans*-CBT-OEt-C₅**; (±)-(9R,10R/9S,10S)-Cannabitriol-C₃ **(±)-*trans*-CBT-C₃**; 8,9-Dihidroxi- $\Delta^{6a(10a)}$ - tetrahydrocannabinol **8,9-Di-OH-CBT-C₅**; ácido cannabidiolico A cannabitriol ester **CBDA-C₅ 9-OH-CBT-C₅ ester**; (-)-(6aR,9S,10S,10aR)- 9,10-Dihidroxi- hexahidrocannabinol, Cannabiripsol **Cannabiripsol-C₅**; (-)-6a,7,10^a Trihidroxi- Δ^9 -tetrahydrocannabinol **(-)-**

Cannabitetrol ; 10-Oxo- $\Delta^{6a(10a)}$ tetrahidrocannabinol **OTHC**, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización más preferida el agente cannabinoide natural es un agente del tipo cannabielsoin (CBE), que se selecciona de la lista que consiste en: (5aS,6S,9R,9aR)-Cannabielsoin **CBE-C₅**; (5aS,6S,9R,9aR)-C₃-Cannabielsoin **CBE-C₃**; (5aS,6S,9R,9aR)-ácido Cannabielsoico A **CBEA-C₅ A**; (5aS,6S,9R,9aR)-ácido Cannabielsoico B **CBEA-C₅ B**; (5aS,6S,9R,9aR)-C₃-ácido Cannabielsoico B **CBEA-C₃ B**; Cannabiglendol-C₃ **OH-iso-HHCV-C₃**; Dehidrocannabifuran **DCBF-C₅**; Cannabifuran **CBF-C₅**, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización más preferida el agente cannabinoide natural es un agente del tipo isocannabinoides, que se selecciona de la lista que consiste en: (-)- Δ^7 -*trans*-(1R,3R,6R)-Isotetrahidrocannabinol; (\pm)- Δ^7 -1,2-*cis*-(1R,3R,6S/1S,3S,6R)-Isotetrahidro-cannabivarin; (-)- Δ^7 -*trans* (1R,3R,6R)-Isotetrahidrocannabivarin, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización más preferida el agente cannabinoide natural es un agente del tipo cannabicitran (CBL), que se selecciona de la lista que consiste en: (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitran **CBL-C₅**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-ácido Cannabicitranolico A **CBLA-C₅ A**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico B **CBLB-C₅ B**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico C **CBLC-C₅ C**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico D **CBLD-C₅ D**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico E **CBLE-C₅ E**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico F **CBLF-C₅ F**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico G **CBLG-C₅ G**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico H **CBLH-C₅ H**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico I **CBLI-C₅ I**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico J **CBLJ-C₅ J**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico K **CBLK-C₅ K**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico L **CBLL-C₅ L**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico M **CBLM-C₅ M**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico N **CBLN-C₅ N**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico O **CBL O**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico P **CBLP-C₅ P**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico Q **CBLQ-C₅ Q**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico R **CBLR-C₅ R**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico S **CBLS-C₅ S**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico T **CBLT-C₅ T**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico U **CBLU-C₅ U**; (\pm)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabicitranolico V **CBLV-C₃**, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización más preferida el agente cannabinoide natural es un agente del tipo Cannabicitran (CBL), que se selecciona de la lista que consiste en: Cannabicitran **CBT-C₅**, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización más preferida el agente cannabinoide natural es un agente del tipo Cannabicromanona (CBCN), que se selecciona de la lista que consiste en: Cannabicromanona **CBCN-C₅**; Cannabicromanona-C₃; **CBCN-C₃**; Cannabicoumaronona **CBCON-C₅**, o cualquiera de sus combinaciones.

Un segundo aspecto de la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende un agente cannabinoide descrito en la presente invención, para la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una gammapatía monoclonal. Más preferiblemente, la gammapatía

monoclonal se selecciona de la lista que consiste en: mieloma múltiple, leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia de Waldeström y amiloidosis.

Más preferiblemente, la composición además comprende otro principio activo. Aún más preferiblemente el principio activo se selecciona de entre Velcade, Melfalan, Prednisona, Revlimid, Dexametasona, Talidomida, Doxirrubicina, Bortezomid, Mozobil, factor estimulante de colonias de granulocitos, pomailidomida, carfizomid, o cualquiera de sus combinaciones. Aún más preferiblemente la composición farmacéutica comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de de la invención se refiere al uso de una preparación combinada que comprende un agente cannabinoide de la invención y otro principio activo, en la elaboración de un medicamento para su administración combinada, simultánea o secuencial, para el tratamiento de una gammapatía monoclonal. Más preferiblemente, la gammapatía monoclonal se selecciona de entre el mieloma múltiple, leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia de Waldeström, amiloidosis, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización aún más preferida, la gammapatía monoclonal es el mieloma múltiple. Aún más preferiblemente el principio activo se selecciona de entre Velcade, Melfalan, Prednisona, Revlimid, Dexametasona, Talidomida, Doxirrubicina, Bortezomid, Mozobil, factor estimulante de colonias de granulocitos, pomailidomida, carfizomid, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida, la preparación combinada de la invención además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida, la preparación combinada de la invención además comprende otro principio activo.

El término "tratamiento", según se usa en el contexto de esta memoria significa administración de un compuesto según la invención para aliviar o eliminar la patología mencionada anteriormente o reducir o eliminar uno o más síntomas asociados a dicha patología.

El término "tratamiento" también abarca aliviar o eliminar las secuelas fisiológicas de la enfermedad.

El término “prevención”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a la capacidad de un compuesto de la invención de prevenir, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o estado antes de su aparición.

Los compuestos de la invención pueden estar en una forma cristalina como compuestos libres o solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica. Solvatos adecuados son los solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular el solvato es un hidrato.

Los compuestos de la invención o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o en forma substancialmente pura. Como forma farmacéuticamente aceptable se entiende, *inter alia*, que tienen un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza, excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y excipientes, y sin incluir ningún material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el compuesto de la invención están preferiblemente por encima del 50%, más preferiblemente por encima del 70%, y aún más preferiblemente por encima del 90%. En una realización preferida está por encima del 95% del compuesto de la invención, o de sus sales, solvatos o prodrogas.

Los compuestos de la presente invención pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E). Los isómeros, enantiómeros o diastereómeros individuales y mezclas de los mismos están dentro del alcance de la presente invención. Cuando un compuesto se dibuja con estereoquímica explícita, se tiene la intención de representar la estructura racémica con la estereoquímica relativa, así como los enantiómeros en diferentes grados de pureza. En cualquier caso, los enantiómeros y los diastereoisómeros de los compuestos representados con una estereoquímica particular también forman parte de los compuestos de la invención.

Dichas composiciones pueden tener uno o más agentes cannabinoides. Dichos agentes cannabinoides se podrían combinar en proporciones iguales o diferentes, y podrían formar parte de la misma formulación o podrían formularse en formulaciones diferentes para su administración secuencial, conjunta o simultánea.

En otra realización preferida, la composición de la invención además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida, la composición de la invención además comprende otro principio activo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se administran por vía tópica, transdérmica, oral, nasal, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, enteral o parenteral. Ejemplos ilustrativos de administración tópica o transdérmica incluye, aunque no se limita, iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, inyecciones sin agujas mediante presión, parches microeléctricos y cualquier combinación de ellas. Ejemplos ilustrativos de formas farmacéuticas de administración por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas, granulados, soluciones, suspensiones, etc., y pueden contener los excipientes convencionales, tales como aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, humectantes, etc., y pueden ser preparadas por métodos convencionales. Las composiciones farmacéuticas también pueden ser adaptadas para su administración parenteral, en forma de, por ejemplo, soluciones, suspensiones o productos liofilizados, estériles, en la forma de dosificación apropiada; en este caso, dichas composiciones farmacéuticas incluirán los excipientes adecuados, tales como tampones, tensioactivos, etc. En cualquier caso, los excipientes se elegirán en función de la forma farmacéutica de administración seleccionada. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de fármacos y de su preparación puede encontrarse en el libro "*Tratado de Farmacia Galénica*", de C. Faulí i Trillo, 10 Edición, 1993, Luzán 5, S.A. de Ediciones.

Como se emplea aquí, el término "principio activo", "sustancia activa", "substancia farmacéuticamente activa", "ingrediente activo" ó "ingrediente farmacéuticamente activo" significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una formó modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

Tanto las composiciones de la presente invención, así como la preparación combinada pueden formularse para su administración a un animal, y más preferiblemente a un mamífero, incluyendo al hombre, en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. Así, pueden estar, sin limitarse, en disolución acuosa estéril o en fluidos biológicos, tal como suero. Las disoluciones acuosas pueden estar tamponadas o no tamponadas y tienen componentes activos o inactivos adicionales. Los componentes adicionales incluyen sales para modular la fuerza iónica, conservantes incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, y similares, y nutrientes incluyendo glucosa, dextrosa, vitaminas y minerales. Alternativamente, las composiciones pueden prepararse para su administración en forma sólida. Las composiciones pueden combinarse con varios vehículos o excipientes inertes, incluyendo pero sin limitarse a; aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto, o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa; agentes dispersantes tales como ácido algínico o almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio, deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como menta o salicilato de metilo.

El término "medicamento", tal y como se usa en esta memoria, hace referencia a cualquier sustancia usada para prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades en el hombre y los animales. En el contexto de la presente invención, la enfermedad es una enfermedad que cursa con proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea, preferiblemente es un mieloma múltiple.

Tales composiciones o preparaciones combinadas y/o sus formulaciones pueden administrarse a un animal, incluyendo un mamífero y, por tanto, al hombre, en una variedad de formas, incluyendo, pero sin limitarse a, intraperitoneal, intravenoso, intramuscular, subcutáneo, intracecal, intraventricular, oral, enteral, parenteral, intranasal o dérmico.

La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como por ejemplo, la edad, peso, sexo, tolerancia, del mamífero. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de agente o agentes cannabinoides que produzcan el efecto deseado y, en general, vendrá determinada,

entre otras causas, por las características propias de dichos profármacos, derivados o análogos y el efecto terapéutico a conseguir. Los "adyuvantes" y "vehículos farmacéuticamente aceptables" que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos por los técnicos en la materia.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una forma farmacéutica que comprende un agente cannabinoide se ha descrito en los anteriores aspectos de la invención, en la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento una gammapatía monoclonal.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la gammapatía monoclonal es el mieloma múltiple.

En otra realización preferida, la preparación combinada de la invención además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida, la preparación combinada de la invención además comprende otro principio activo.

Debe enfatizarse que el término "preparación combinada" o también denominada "yuxtaposición", en esta memoria, significa que los componentes de la preparación combinada no necesitan encontrarse presentes como unión, por ejemplo en una composición, para poder encontrarse disponibles para su aplicación separada o secuencial. De esta manera, la expresión "yuxtapuesta" implica que no resulta necesariamente una combinación verdadera, a la vista de la separación física de los componentes.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Materiales y métodos

- Análisis de viabilidad por el ensayo MTT

El procedimiento para la determinación de la viabilidad celular mediante el ensayo del MTT se basa en la capacidad que tienen las células viables de metabolizar el bromuro de 3-(4,5-dimetiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT). La reducción metabólica del MTT, por acción de la enzima mitocondrial succinato-deshidrogenasa, da lugar a la forma insoluble y coloreada llamada formazán que puede ser cuantificado mediante espectrofotometría. La cantidad de células vivas es proporcional a la densidad óptica resultante.

Tras la incubación con los cannabinoides se añadieron 10 microlitros de MTT a cada pocillo y se incubaron 2-4 horas en las mismas condiciones. Posteriormente se detiene la reacción y se solubiliza el formazán cristalizado y se determinó la densidad óptica a 450nm en un espectrofotómetro de placas. Todos los ensayos se realizaron por triplicado.

- Análisis de viabilidad por citometría de flujo

Para el análisis de la viabilidad mediante citometría de flujo, las células fueron tratadas con anticuerpos monoclonales marcados apropiadamente para la identificación de cada uno de los tipos celulares utilizados. Una vez marcadas, las células fueron expuestas durante 15 min a 7AAD (7-actinomicina D) para evaluar la viabilidad celular y la lectura se realizó en el citómetro y se analizó con el programa informático adaptado al citómetro. Se adquirieron como mínimo 100.000 eventos y se obtuvo la intensidad media de fluorescencia.

- Análisis Estadístico

Los datos obtenidos, en el espectrofotómetro de placas y en el citómetro, fueron analizados cuantitativamente comparándolos con el test t-Student utilizando el programa estadístico SPSS. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < 0.05$.

Ejemplo 2. Citotoxicidad del compuesto cannabinoide WIN 55,212-2 en la línea celular de mieloma U266.

Para determinar el efecto del compuesto cannabinoide WIN 55,212-2, se incubó la línea celular de mieloma U266 durante un periodo de 48 y 96 horas con concentraciones crecientes de WIN 55,212-2 entre 0.5 y 50uM, la viabilidad celular fue determinada mediante la metabolización de MTT. El ensayo de MTT esta

basado en la capacidad de la enzima mitocondrial, succinato-deshidrogenasa de células viables para transformar la sal de tetrazolio MTT en un producto de color azul, el MTT formazán, que es proporcional al número de células vivas presentes. Los valores medios de proliferación de los cultivos celulares control no-tratados se tomaron como 100%.

Tal y como se puede observar en la figura 1, concentraciones entre 10 y 20 μM del compuesto WIN 55,212-2 fueron capaces de inhibir la viabilidad celular en aproximadamente un 40% y concentraciones de 50 μM produjeron una inhibición de aproximadamente el 60% de la viabilidad celular. Adicionalmente, tal y como se refleja en la figura 2, periodos más largos de incubación, en concreto de 96 horas, produjeron una inhibición de la viabilidad celular de aproximadamente un 80% a concentraciones de 50 μM .

Estos mismos ensayos se repitieron incubando la línea celular de mieloma U266 durante un periodo de 48 horas con concentraciones crecientes de WIN 55,212-2 entre 0.5 y 50 μM . No obstante, la viabilidad celular se determinó mediante citometría de flujo en vez de mediante la metabolización de MTT, los resultados se ilustran en la figura 3 y tal y como se puede observar éstos son muy similares a los ya expuestos anteriormente en las figuras 1 y 2.

Ejemplo 3. Citotoxicidad del compuesto cannabinoide WIN 55,212-2 en la línea celular de mieloma múltiple MM1.S.

Con el objetivo de verificar los resultados descritos en el ejemplo 1, los autores de la presente invención analizaron la capacidad del compuesto WIN 55,212-2 para inhibir la viabilidad de una segunda línea celular del mieloma, en este caso la línea celular del mieloma múltiple MM1.S. Los resultados de estos experimentos han quedado fielmente reflejados en las figuras 4 y 5.

En este sentido, para llevar a cabo estos ensayos los autores incubaron la línea celular de mieloma MM1.S a diferentes concentraciones con el agente cannabinoide WIN, 55-212,2 durante 48 y 96 horas, y la viabilidad celular fue determinada mediante la metabolización de MTT. Los valores medios de proliferación de los cultivos celulares control no-tratados se tomaron como 100%. Los datos corresponden a las medias \pm la desviación estándar de los triplicados de cada uno de los 4 ensayos realizados. Tal y como se puede observar en las figuras 4 y 5 la

viabilidad celular disminuyó notablemente a partir de concentraciones superiores a 1 μ M cuando las células MM1.S fueron incubadas durante 48 horas. También se reduce la viabilidad celular tras 96 horas de exposición al fármaco a las mismas concentraciones. De estos datos se puede deducir que la línea celular MM1.S es más sensible al WIN 55,212-2, que la línea celular U266. Estos datos permiten afirmar la potencialidad del compuesto WIN 55,212-2, como terapia efectiva frente al tratamiento del mieloma múltiple y de enfermedades relacionadas.

Ejemplo 4. Citotoxicidad del compuesto cannabinoide WIN 55,212-2 sobre células mononucleadas obtenidas a partir de sangre periférica de donantes sanos (progenitores hematopoyéticos CD 34+) y de médula ósea de pacientes de mieloma múltiple (CD64+, granulocitos (B), CD45+, linfocitos (C) y CD38+, células plasmáticas (D)).

Los autores de la presente invención evaluaron la toxicidad del agente cannabinoide WIN 55,212-2, lo cual se determinó en términos de viabilidad celular mediante dos tipos de ensayos, uno basado en la reducción del Bromuro de 3 (4,5 dimetil-2-tiazolil)-2,5-difeniltetrazólico (MTT), y otro basado en la interacción de la 7AAD. Se utilizaron cultivos primarios de células mononucleadas obtenidas a partir de sangre periférica de donantes sanos (progenitores hematopoyéticos CD 34+) y de médula ósea de pacientes de mieloma múltiple (CD64+, granulocitos (B), CD45+, linfocitos (C) y CD38+, células plasmáticas (D)).

Las células hematopoyéticas progenitoras CD34+ se aislaron a partir de aféresis de donantes sanos por métodos inmunomagnéticos. Para ello las células se incubaron 30 min a 4°C con microesferas magnéticas unidas al anticuerpo anti-CD34. Posteriormente las células fueron seleccionadas mediante un separador inmunomagnético, y posteriormente cultivadas en placas multi-pocillo a una densidad celular de millón de células por mililitro de medio RPMI suplementado más 20% suero bovino fetal (SBF).

Las células plasmáticas, granulocitos y linfocitos fueron obtenidas de muestras de médula ósea de pacientes con mieloma múltiple tras lisis hipotónica con cloruro de amonio (0,16 M en Tris 0,17 M, pH 7,6) durante 10 min a temperatura ambiente, con el fin de eliminar la población celular de eritrocitos. La suspensión celular resultante de la lisis, que sólo contiene las células mononucleadas, se sembró en placas multi-

pocillo a la misma densidad celular que las células progenitoras utilizando medio RPMI suplementado más 20% suero bovino fetal.

Los cultivos primarios fueron incubados en presencia y ausencia del agente cannabinoide WIN 55, 212-2 a diferentes concentraciones. El rango de concentraciones ensayado con el agente WIN 55, 212-2 fue de 0.5-50 micromolar. Los tiempos de incubación de los cultivos primarios en presencia o ausencia del agente cannabinoide fueron de 12 ó 18 horas.

Tal y como se puede observar claramente en las figuras 6A-6D la viabilidad celular no fue afectada en las poblaciones de progenitores hematopoyéticos (A) y de granulocitos (B). En la población de linfocitos (C) sólo se detectó pérdida de viabilidad a la dosis más alta. Sin embargo, WIN produjo una drástica reducción de la viabilidad celular de las células plasmáticas (D) cuando son tratadas a dosis superiores a 10uM.

Estos resultados demuestran que la utilización de compuestos agonistas de los receptores cannabinoides CB1 y/o CB2, particularmente WIN 55, 212-2, no sólo presentan citotoxicidad frente a líneas celulares establecidas de mieloma sino que estos compuestos presentan un bajo perfil de toxicidad lo que abre las puertas hacia su utilización como una terapia prometedora frente al mieloma múltiple y enfermedades relacionadas.

REIVINDICACIONES

1.- Uso de un agente cannabinoide para la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una gammapatía monoclonal.

2.- El uso de un agente cannabinoide según la reivindicación anterior, donde la gammapatía monoclonal se selecciona de entre mieloma múltiple, leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia de Waldeström, amiloidosis, o cualquiera de sus combinaciones.

3.- El uso de un agente cannabinoide según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde la gammapatía monoclonal es el mieloma múltiple.

4.- El uso de un agente cannabinoide según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el agente cannabinoide es un agonista del receptor CB1, un agonista del receptor CB2, o un agonista mixto.

5.- El uso de un agente cannabinoide según cualquiera de las reivindicaciones 4-5, donde el agente cannabinoide se selecciona de la lista que consiste en:

HU-308 ; JWH-133; L-759, 633; PRS 211,375 (también conocido como Cannabinor); AM-1241; JWH-015; L-759, 656; GW-842, 166X; GP-1 a; THC (Tetrahidrocannabinol); HU-210; L-759, 656; WIN 55,212-2; CP 55940; CRA-13; SAB-378; JWH-018 (también conocido como AM-678); CP 50,556-1 (levonantradol), o cualquiera de sus combinaciones.

6.- El uso de un agente cannabinoide según la reivindicación 5, donde el agente cannabinoide es el WIN 55,212-2 o cualquiera de sus sales o solvatos.

7.- El uso de un agente cannabinoide según la reivindicación 5, donde el agente cannabinoide es el WIN 55,212-2 o cualquiera de sus sales o solvatos y donde la gammapatía monoclonal es el mieloma múltiple.

8.- El uso de un agente cannabinoide según la reivindicación 4, donde el agente cannabinoide se selecciona de la lista que consiste en: agentes tipo cannabigerol (CBG), agentes tipo cannabicromeno (CBC), agentes tipo cannabidiol (CBD), agentes tipo cannabinodiol (CBND), agentes tipo tetrahidrocannabinol (THC), agentes tipo cannabinoil (CBN), agentes cannabitriol (CBT), agentes cannabielsoin (CBE), agentes isocannabinoides, agentes tipo cannabiciclol (CBL), agentes tipo

cannabicitran (CBT), agentes tipo cannabicromanona (CBCN), o cualquiera de sus combinaciones.

9.- El uso de un agente cannabinoide según la reivindicación 8, donde el agente cannabinoide del tipo cannabigerol (CBG) se selecciona de la lista que consiste en: cannabigerol **(E)-CBG-C₅**; cannabigerol monometil eter **(E)-CBGM-C₅ A**; ácido cannabinerolico A **(Z)-CBGA-C₅ A**; cannabigerovarina **(E)-CBGV-C₃**; ácido cannabigerolico A **(E)-CBGA-C₅ A**; ácido cannabigerolico A monometil éter **(E)-CBGAM-C₅ A**; ácido cannabigerovarínico A **(E)-CBGVA-C₃ A**, o cualquiera de sus combinaciones.

10.- El uso de un agente cannabinoide según la reivindicación 8, donde el agente cannabinoide del tipo cannabicromeno (CBC), se selecciona de la lista que consiste en: (±)-cannabicromeno **CBC-C₅**; (±)-ácido cannabicromenico A **CBCA-C₅ A**; (±)-cannabicromevarina **CBCV-C₃**; (±)-ácido cannabichromevarínico A **CBCVA-C₃ A**, o cualquiera de sus combinaciones.

11.- El uso de un agente cannabinoide según la reivindicación 8, donde el agente cannabinoide del tipo cannabidiol (CBD), se selecciona de la lista que consiste en: (-)-cannabidiol **CBD-C₅**; cannabidiol momometil eter **CBDM-C₅**; cannabidiol-C₄ **CBD-C₄**; (-)-cannabidivarina **CBDV-C₃**; cannabidiorcol **CBD-C₁**; ácido cannabidiolico **CBDA-C₅**; ácido cannabidivarínico **CBDVA-C₃**, o cualquiera de sus combinaciones.

12.- El uso de un agente cannabinoide según la reivindicación 8, donde el agente cannabinoide del tipo tipo cannabinodiol (CBND), se selecciona de la lista que consiste en: cannabinodiol **CBND-C₅**; cannabinodivarina **CBND-C₃**, o cualquiera de sus combinaciones.

13.- El uso de un agente cannabinoide según la reivindicación 8, donde el agente cannabinoide del tipo tetrahidrocannabinol (THC), se selecciona de la lista que consiste en: Δ^9 -Tetrahidrocannabinol **Δ^9 -THC-C₅** ; Δ^9 Tetrahidrocannabinol-C₄ **Δ^9 -THC-C₄** ; Δ^9 -Tetrahidrocannabivarina **Δ^9 -THCV-C₃** ; Δ^9 -Tetrahidrocannabiorcol **Δ^9 -THCO-C₁** ; Δ^9 -Tetrahidrocannabinolic acid A **Δ^9 -THCA-C₅ A**; Δ^9 -ácido tetrahidrocannabinolico B **Δ^9 -THCA-C₅ B**; Δ^9 -ácido tetrahidrocannabinolico -C₄ A y/o B **Δ^9 -THCA-C₄ A y/o B**; Δ^9 -ácido tetrahidrocannabivarínico A **Δ^9 -THCVA-C₃ A**; Δ^9 -ácido tetrahidrocannabiorcolico A y/o B **Δ^9 -THCOA-C₁ A y/o B**; (-)- Δ^8 -*trans* (6aR,10aR)- Δ^8 -Tetrahidrocannabinol **Δ^8 -**

THC-C₅; (-)- Δ^8 -*trans*-(6aR,10aR)-ácido tetrahidrocannabinólico A **Δ^8 -THCA-C₅ A**; (-)-(6aS,10aR)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol **(-)-cis- Δ^9 -THC-C₅**, o cualquiera de sus combinaciones.

14.- El uso de un agente cannabinoide según la reivindicación 8, donde el agente cannabinoide del tipo cannabinol (CBN), se selecciona de la lista que consiste en: cannabinol **CBN-C₅**; cannabinol-C₄ **CBN-C₄**; cannabivarin **CBN-C₃**; cannabinol-C₂ **CBN-C₂**; cannabiorcol **CBN-C₁**; ácido cannabínolico A **CBNA-C₅ A**; cannabinol metil éter **CBNM-C₅**, o cualquiera de sus combinaciones.

15.- El uso de un agente cannabinoide según la reivindicación 8, donde el agente cannabinoide del tipo cannabitriol (CBT), se selecciona de la lista que consiste en: (-)-(9R,10R)-*trans*-cannabitriol **(-)-trans-CBT-C₅**; (+) (9S,10S)-Cannabitriol **(+)-trans-CBT-C₅**; (\pm)-(9R,10S/9S,10R)-Cannabitriol **(\pm)-cis-CBT-C₅**; (-)-(9R,10R)-*trans*-10-O-Ethyl-cannabitriol **(-)-trans-CBT-OEt-C₅**; (\pm)-(9R,10R/9S,10S)-Cannabitriol-C₃ **(\pm)-trans-CBT-C₃**; 8,9-Dihydroxy- $\Delta^{6a(10a)}$ - tetrahidrocannabinol **8,9-Di-OH-CBT-C₅**; ácido cannabidiólico A cannabitriol ester **CBDA-C₅ 9-OH-CBT-C₅ ester**; (-)-(6aR,9S,10S,10aR)- 9,10-Dihydroxy- hexahidrocannabinol, Cannabiripsol **Cannabiripsol-C₅**; (-)-6a,7,10^a Trihidroxi- Δ^9 -tetrahidrocannabinol **(-)-Cannabitetrol** ; 10-Oxo- $\Delta^{6a(10a)}$ tetrahidrocannabinol **OTHC**, o cualquiera de sus combinaciones.

16.- El uso de un agente cannabinoide según la reivindicación 8, donde el agente cannabinoide del tipo cannabielsoin (CBE), se selecciona de la lista que consiste en: (5aS,6S,9R,9aR)-Cannabielsoin **CBE-C₅**; (5aS,6S,9R,9aR)-C₃-Cannabielsoin **CBE-C₃**; (5aS,6S,9R,9aR)-ácido Cannabielsoico A **CBEA-C₅ A**; (5aS,6S,9R,9aR)-ácido Cannabielsoico B **CBEA-C₅ B**; (5aS,6S,9R,9aR)-C₃-ácido Cannabielsoico B **CBEA-C₃ B**; Cannabiglendol-C₃ **OH-iso-HHCV-C₃**; Dehidrocannabifuran **DCBF-C₅**; Cannabifuran **CBF-C₅**, o cualquiera de sus combinaciones.

17.- El uso de un agente cannabinoide según la reivindicación 8, donde el agente cannabinoide del tipo isocannabinoides, se selecciona de la lista que consiste en: (-)- Δ^7 -*trans*-(1R,3R,6R)-Isotetrahidrocannabinol; (\pm)- Δ^7 -1,2-*cis*-(1R,3R,6S/1S,3S,6R)- Isotetrahidro-cannabivarin; (-)- Δ^7 -*trans* (1R,3R,6R)-Isotetrahidrocannabivarin, o cualquiera de sus combinaciones.

18.- El uso de un agente cannabinoide según la reivindicación 8, donde el agente cannabinoide del tipo cannabicitrol (CBL), se selecciona de la lista que consiste en: (\pm) -(1a*S*,3a*R*,8b*R*,8c*R*)-Cannabicitrol **CBL-C₅**; (\pm) -(1a*S*,3a*R*,8b*R*,8c*R*)-ácido Cannabicitrololico A **CBLA-C₅ A**; (\pm) -(1a*S*,3a*R*,8b*R*,8c*R*)-Cannabicitrovarin **CBLV-C₃**, o cualquiera de sus combinaciones.

19.- El uso de un agente cannabinoide según la reivindicación 8, donde el agente cannabinoide del tipo Cannabicitran (CBL), se selecciona de la lista que consiste en: Cannabicitran **CBT-C₅**, o cualquiera de sus combinaciones.

20.- El uso de un agente cannabinoide según la reivindicación 8, donde el agente cannabinoide del tipo Cannabicromanona (CBCN), se selecciona de la lista que consiste en: Cannabicromanona **CBCN-C₅**; Cannabicromanona-C3; **CBCN-C₃**; Cannabicoumaronona **CBCON-C₅**, o cualquiera de sus combinaciones.

21.- Uso de una composición que comprende un agente cannabinoide tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 4-20, en la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una gammapatía monoclonal.

22.- Uso de una composición según la reivindicación 21, donde la composición es una composición farmacéutica que opcionalmente comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

23. Uso de una preparación combinada que comprende un agente cannabinoide tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 4-20, y otro principio activo adecuado para el tratamiento de una gammapatía monoclonal, en la elaboración de un medicamento para su administración combinada, simultánea o secuencial, para el tratamiento de una gammapatía monoclonal.

24.- El uso de una preparación combinada según la reivindicación anterior, donde la gammapatía monoclonal se selecciona de entre el mieloma múltiple, leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia de Waldeström, amiloidosis, o cualquiera de sus combinaciones.

25.- El uso de una preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 23-24, donde la gammapatía monoclonal es el mieloma múltiple.

26.- El uso de una preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 23-25, donde el principio activo se selecciona de entre Velcade, Melfalan, Prednisona, Revlimid, Dexametasona, Talidomida, Doxirrubicina, Bortezomid, Mozobil, factor estimulante de colonias de granulocitos, pomailidomida, carfizomid, o cualquiera de sus combinaciones.

Figuras

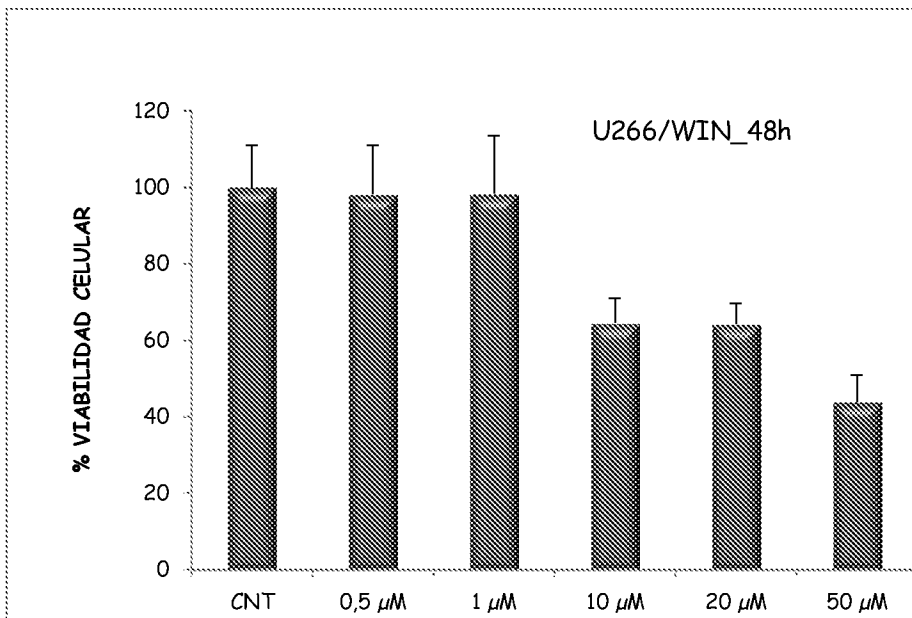


Fig. 1

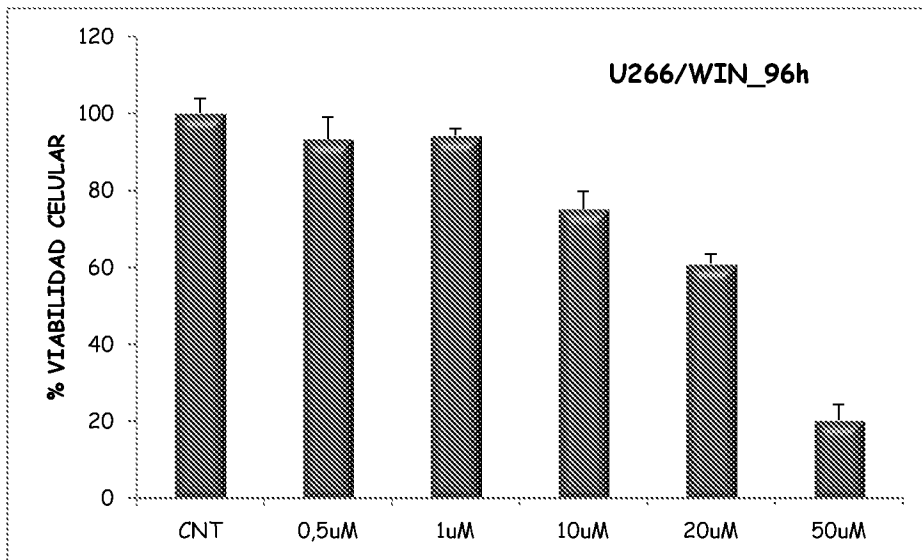


Fig. 2

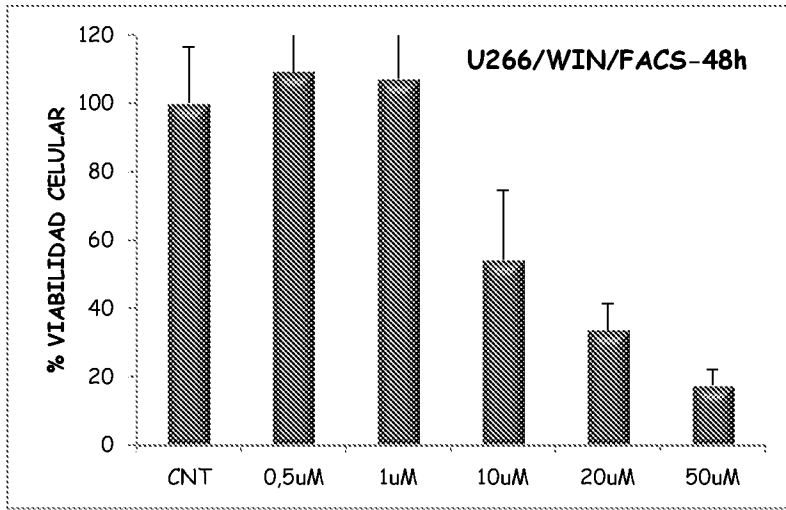


Fig. 3

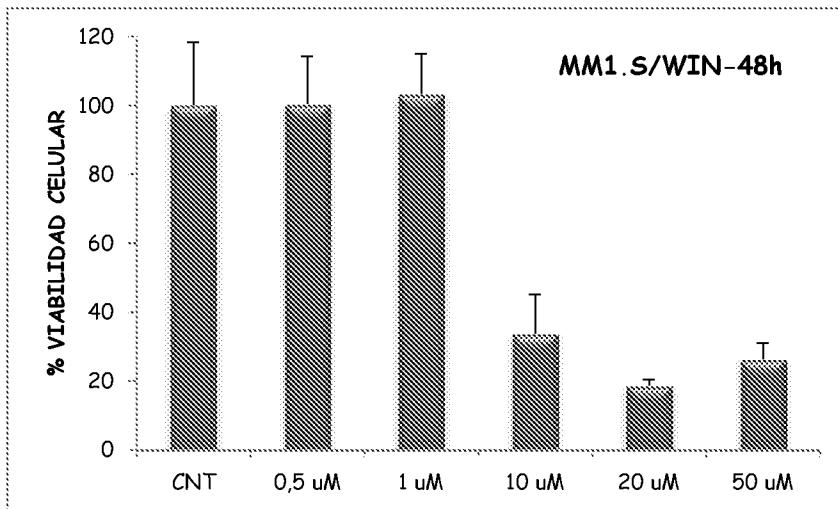


Fig. 4

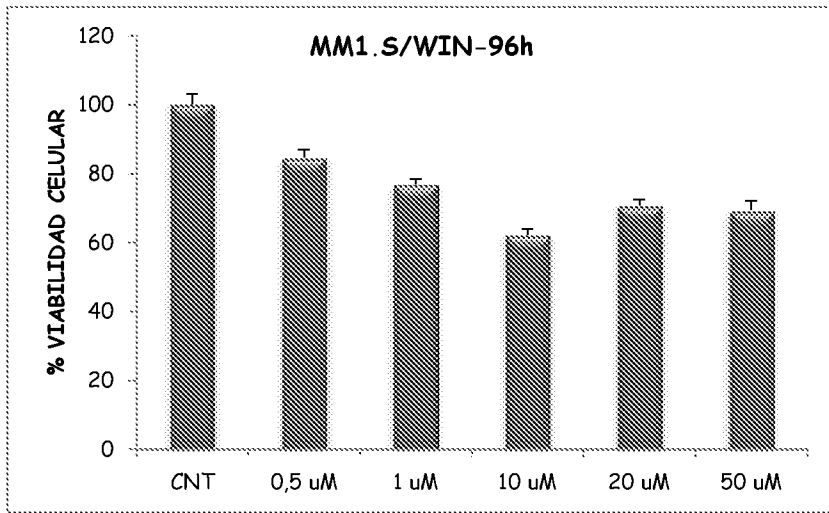


Fig. 5

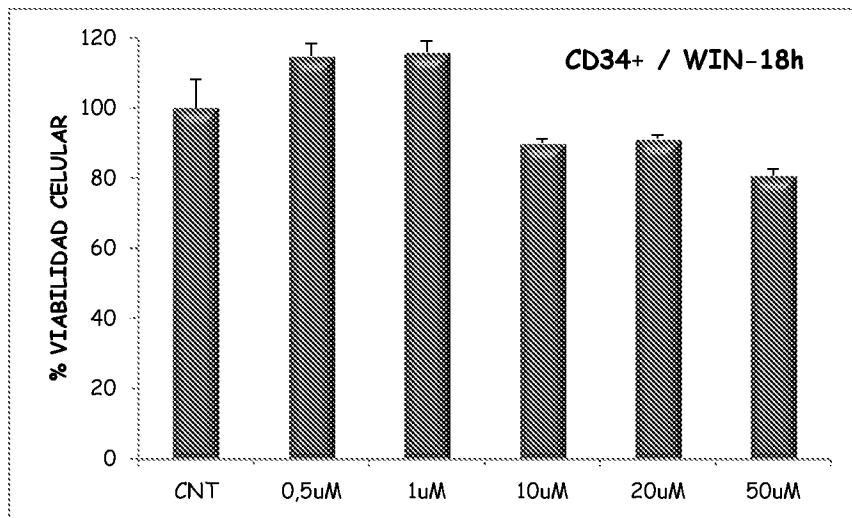


Fig. 6A

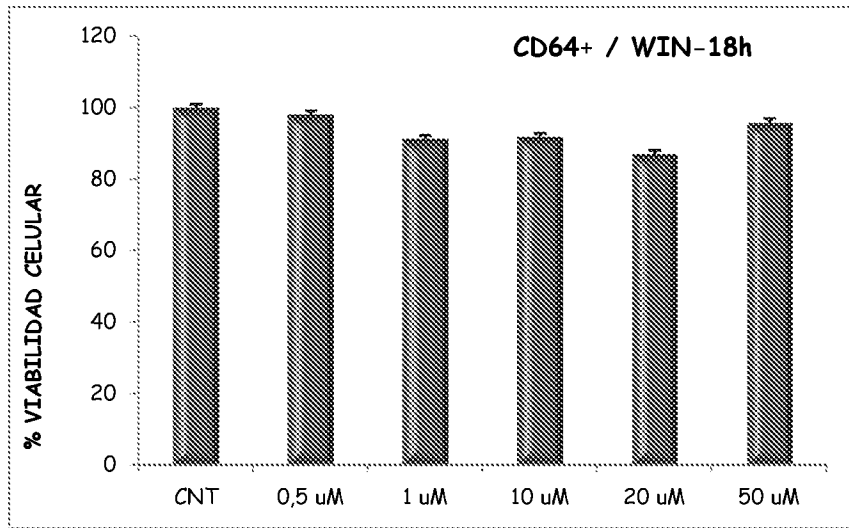


Fig. 6B

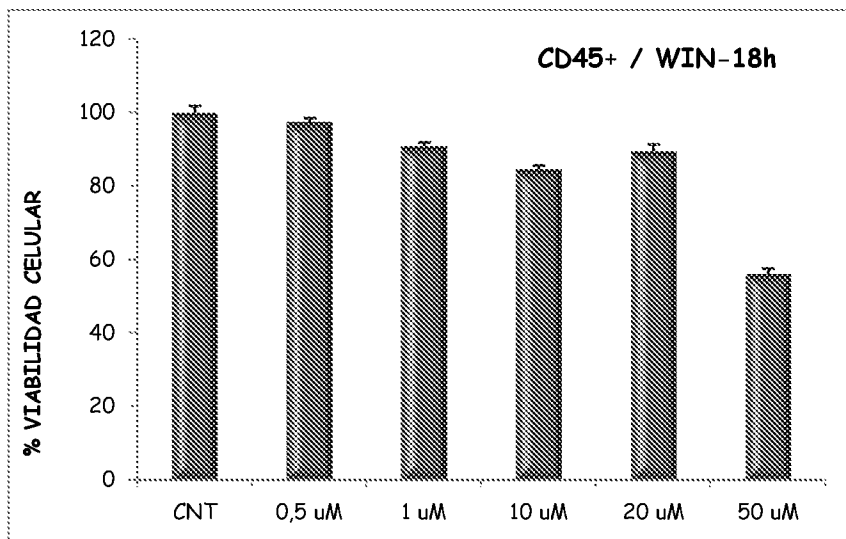


Fig. 6C

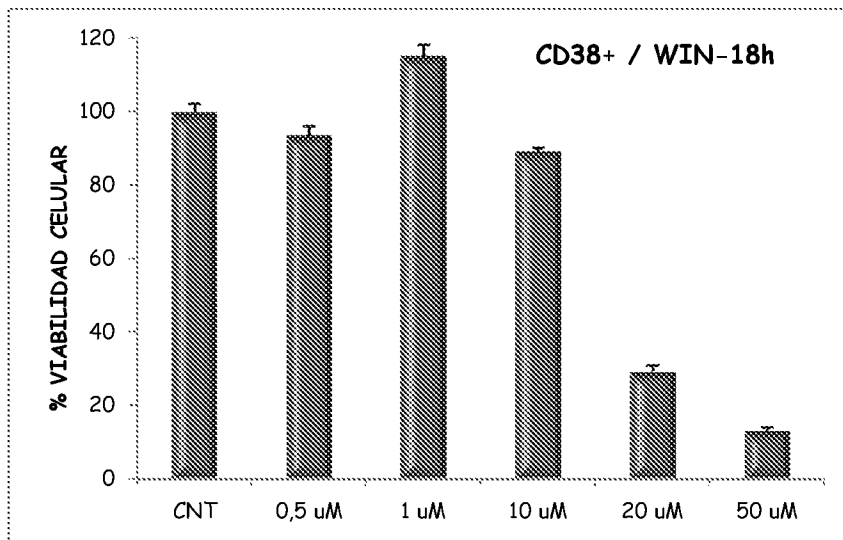


Fig. 6D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2014/070491

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, TXTE, BIOSIS, MEDLINE, NPL, EMBASE, PUBMED, GOOGLE SCHOLAR

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CASAREJOS, M.J. et al. "Natural Cannabinoids Improve Dopamine Neurotransmission and Tau and Amyloid Pathology in a Mouse Model of Tauopathy". Journal of Alzheimer's Disease 2013, Volume 35, pages 525-539. [Available online 11.03.2013]. See page 525, abstract; page 526, column 1; page 527, paragraph 2.	1,2,4-6,8-24,26
P,X	MORELLI, M.B. et al. "The effects of cannabidiol and its synergism with bortezomib in multiple myeloma cell lines. A role for transient receptor potential vanilloid type-2". International Journal of Cancer 2014, Volume 134, pages 2534-2546. [Available on line 08.11.2013]. See page 2534, abstract; page 2535, chart.	1-26
P,X	EP 2719375 A1 (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.) 16.04.2014, paragraphs [0001], [0110], [0111].	1-26

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search
17/09/2014

Date of mailing of the international search report
(19/09/2014)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
G. Esteban García

Telephone No. 91 3495425

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2014/070491

C (continuation).			DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.			
A	GALLILY, R. et al. "γ-Irradiation Enhances Apoptosis Induced by Cannabidiol, a Non-psychotropic Cannabinoid, in Cultured HL-60 Myeloblastic Leukemia Cells". <i>Leukemia & Lymphoma</i> 2003, Volume 44, Number 10, pages 1767-1773. See page 1767, abstract.	1-26			
A	MCKALLIP, R.J. et al. "Cannabidiol-Induced Apoptosis in Human Leukemia Cells: A Novel Role of Cannabidiol in the Regulation of p22 ^{phox} and Nox4 Expression". <i>Molecular Pharmacology</i> 2006, Volume 70, pages 897-908. See page 897, abstract.	1-26			
A	MCKALLIP, R.J. et al. "Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lympholastic disease". <i>Blood</i> 2002, Volumen 100, Número 2, páginas 627-634. [Available online 30.04.2002]. See page 627, abstract.	1-26			
A	POWLES, T. et al. "Cannabis-induced cytotoxic in leukemic cell lines: the role of the cannabinoid receptors and the MAPK pathway". <i>Blood</i> 2005, Volume 105, Number 3, pages 1214-1221. [Available online 28.09.2004]. See page 1214, abstract.	1-26			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2014/070491

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2719375 A1 -----	16.04.2014 -----	WO2014057067 A1 -----	17.04.2014 -----

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/05 (2006.01)
A61K31/352 (2006.01)
A61K31/353 (2006.01)
A61K31/343 (2006.01)
A61K31/35 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)
A61P35/02 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2014/070491

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, TXTE, BIOSIS, MEDLINE, NPL, EMBASE, PUBMED, GOOGLE SCHOLAR

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	CASAREJOS, M.J. et al. "Natural Cannabinoids Improve Dopamine Neurotransmission and Tau and Amyloid Pathology in a Mouse Model of Tauopathy". Journal of Alzheimer's Disease 2013, Volumen 35, páginas 525-539. [Disponible en línea el 11.03.2013]. Ver página 525, resumen; página 526, column 1; página 527, párrafo 2.	1,2,4-6,8-24,26
P,X	MORELLI, M.B. et al. "The effects of cannabidiol and its synergism with bortezomib in multiple myeloma cell lines. A role for transient receptor potential vanilloid type-2". International Journal of Cancer 2014, Volumen 134, páginas 2534-2546. [Disponible en línea el 08.11.2013]. Ver página 2534, resumen; página 2535, cuadro.	1-26
P,X	EP 2719375 A1 (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.) 16.04.2014, párrafos [0001], [0110], [0111].	1-26

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
17/09/2014

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
19 de septiembre de 2014 (19/09/2014)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
G. Esteban García
Nº de teléfono 91 3495425

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2014/070491

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	GALLILY, R. et al. “ γ -Irradiation Enhances Apoptosis Induced by Cannabidiol, a Non-psychotropic Cannabinoid, in Cultured HL-60 Myeloblastic Leukemia Cells”. <i>Leukemia & Lymphoma</i> 2003, Volumen 44, Número 10, páginas 1767-1773. Ver página 1767, resumen.	1-26
A	MCKALLIP, R.J. et al. “Cannabidiol-Induced Apoptosis in Human Leukemia Cells: A Novel Role of Cannabidiol in the Regulation of p22 ^{phox} and Nox4 Expression”. <i>Molecular Pharmacology</i> 2006, Volumen 70, páginas 897-908. Ver página 897, resumen.	1-26
A	MCKALLIP, R.J. et al. “Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lympholastic disease”. <i>Blood</i> 2002, Volumen 100, Número 2, páginas 627-634. [Disponible en línea el 30.04.2002]. Ver página 627, resumen.	1-26
A	POWLES, T. et al. “Cannabis-induced cytotoxic in leukemic cell lines: the role of the cannabinoid receptors and the MAPK pathway”. <i>Blood</i> 2005, Volumen 105, Número 3, páginas 1214-1221. [Disponible en línea el 28.09.2004]. Ver página 1214, resumen.	1-26

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2014/070491

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
EP 2719375 A1 -----	16.04.2014 -----	WO2014057067 A1 -----	17.04.2014 -----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/05 (2006.01)
A61K31/352 (2006.01)
A61K31/353 (2006.01)
A61K31/343 (2006.01)
A61K31/35 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)
A61P35/02 (2006.01)