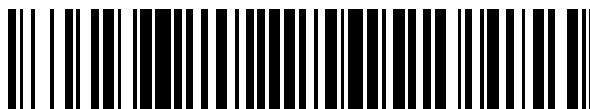


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 200**

51 Int. Cl.:

A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2009** **PCT/GB2009/050620**
87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2009** **WO09147438**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2009** **E 09757810 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017** **EP 2320881**

54 Título: **Cannabinoides en combinación con agentes quimioterapéuticos no cannabinoides (por ejemplo, agentes de alquilación o SERM)**

30 Prioridad:

04.06.2008 GB 0810203

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

VELASCO DIEZ, GUILLERMO;
GUZMAN PASTOR, MANUEL;
LORENTE, MAR y
TORRES, SOFIA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 653 200 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cannabinoides en combinación con agentes quimioterapéuticos no cannabinoides (por ejemplo, agentes de alquilación o SERM)

La presente invención se refiere al uso de una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidiolos (CBD) en una relación de 5:1 a 1:5 junto con un agente quimioterapéutico no cannabinoide para uso en el tratamiento de un tumor cerebral en el que el THC y/o el CBD estén presentes en una cantidad que se consideraría subóptima si se utiliza sola. En particular el tumor de cerebro es un glioma, más particularmente todavía un glioblastoma multiforme (GBM). La invención se refiere adicionalmente a una medicina que comprende los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidiolos (CBD) en una relación de 5:1 a 1:5, junto con un agente quimioterapéutico no cannabinoide.

Antecedente de la invención

El cáncer es una enfermedad en el que un grupo de células presentan los rasgos de crecimiento no controlado. Esto significa que las células crecen y se dividen más allá de los niveles de los límites normales. Las células también son capaces de invadir y destruir tejidos circundantes. Además de las células de cáncer en ocasiones también hacen metástasis, lo que significa que se dispersan a otros sitios en el cuerpo a través de la sangre o la linfa.

La mayoría de cánceres son provocados por anomalías en el material genético de las células. Esas anomalías se pueden deber a los efectos de carcinógenos. Otras anomalías genéticas que promueven el cáncer pueden ser adquiridas aleatoriamente a través de errores en la replicación del ADN, o se heredan, y de esta manera se presentan en todas las células desde el nacimiento.

Las anomalías genéticas encontradas en el cáncer normalmente afectan dos clases generales de genes. Los oncogenes que promueven el cáncer se activan frecuentemente en células de cáncer, dando a aquellas células nuevas propiedades, tal como división y crecimiento hiperactivo, protección contra la muerte celular programada, pérdida de respeto para los límites de tejidos normales y la capacidad de establecerse en diferentes ambientes de tejidos.

Los genes supresores de tumores se inactivan frecuentemente en células de cáncer, lo que resulta en la pérdida de funciones normales en aquellas células, tal como replicación precisa de ADN, control sobre el ciclo celular, orientación y adhesión dentro de tejidos, e interacción con células protectoras del sistema inmunitario.

Existen muchos tipos diferentes de cáncer y el cáncer se clasifica habitualmente de acuerdo con el tipo de tejido del que se origina.

El cáncer se trata habitualmente mediante uno o más de los siguientes: cirugía, quimioterapia, terapia de radiación, inmunoterapia y terapia de anticuerpos monoclonal. El tipo de terapia depende de la ubicación y del grado del tumor y la etapa de la enfermedad.

La remoción completa del cáncer sin daño al resto del cuerpo es la meta del tratamiento. En ocasiones se puede lograr mediante cirugía, pero la propensión de los cánceres a invadir tejidos adyacentes o a dispersarse a sitios distantes mediante metástasis microscópica frecuentemente limita su efectividad. La efectividad de la quimioterapia se limita frecuentemente por la toxicidad de otros tejidos en el organismo. La radiación también puede provocar daño al tejido normal.

Los cánceres son conocidos por afectar muchas áreas del organismo con los tipos más comunes de cáncer que incluyen: cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, cáncer de intestino (que incluye cáncer de colon y cáncer de recto), cáncer de cerebro, cáncer de seno, cáncer del sistema neuroendocrino (conocido comúnmente como carcinoide), cáncer del cuello uterino, cáncer de ojo, cáncer del esófago, cáncer de cabeza y cuello (este grupo incluye carcinomas que empiezan en las células que forman el recubrimiento de la boca, nariz, garganta, oreja o la capa superficial que cubre la lengua), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ganglios linfáticos, linfoma de Hodgkin, linfoma non-Hodgkin, melanoma, mesotelioma, mieloma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer de piel, sarcomas de tejidos blandos, cáncer de médula espinal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de vagina, cáncer de vulva y cáncer del útero.

Un tumor que se desarrolla en el cerebro puede destruir o dañar células cerebrales al producir inflamación, compresión de otras partes del cerebro, induciendo edema cerebral (inflamación del cerebro) y provocando aumento en la presión intracraneal (presión dentro del cráneo).

Cada año, aproximadamente 4300 personas en el Reino Unido están diagnosticadas con tumor cerebral. Un tumor cerebral primario es una masa creada por el crecimiento o proliferación no controlada de células en el cerebro. Los tumores cerebrales primarios malignos tienen más probabilidades de provocar problemas al diseminarse en el tejido cerebral normal que los rodea y causar presión y daño a las áreas circundantes del cerebro. Estos tumores raramente

se dispersan fuera del cerebro a otras partes del organismo. Sin embargo, los tumores cerebrales secundarios ocurren cuando células cancerígenas de otras partes del cuerpo, tal como pulmón o mama se dispersan al cerebro.

5 La cirugía es la opción del tratamiento de elección para muchos tumores cerebrales. Algunos pueden ser extirpados completamente, pero aquellos que son profundos o que infiltran el tejido cerebral pueden ser citorreducidos a diferencia de retirados.

La quimioterapia y terapia de radiación se pueden recomendar dependiendo del tipo de tumor implicado.

10 Los tumores de células de glioma pueden ser frecuentemente letales. El crecimiento de tumor infiltrativo difuso característico de los gliomas frecuentemente hace la extirpación quirúrgica de los mismos imposibles y se complica profundamente el manejo clínico de estos pacientes.

15 El glioblastoma multiforme (GBM) es el tipo más agresivo y más común de tumor de cerebro principal y representa el 52% de todos los casos de tumor de cerebro primarios y el 20% de todos los tumores intracraneales.

20 Se están investigando diferentes métodos con el fin de mejorar el índice de mortalidad de pacientes diagnosticados con glioma. Estos incluyen terapias que se dirigen a células del glioma, pero dejan intactas las células normales, métodos que eliminan la propagación de células cancerosas y tratamientos que bloquean las células que sostienen la vida de los tumores.

Una de dichas áreas de investigación implica el uso de cannabinoides como agentes antitumorales.

25 Los cannabinoides son constituyentes activos de las plantas de cannabis y se ha encontrado que muestran numerosas propiedades farmacológicas.

30 Por ejemplo, el documento EP1177790 (Guzmán et al.) describe un tratamiento de tumores cerebrales por la administración de un cannabinoide sintético o natural, específicamente THC. Se reivindica que la activación de receptores específicos conduce a muerte selectiva de las células transformadas.

35 Recientemente se ha mostrado que el cannabinoide CBD posee propiedades antitumorales (Massit et al. 2004). El trabajo descrito por este documento describe efectos antiproliferativos tanto in vitro utilizando estirpes de células de glioma humano U87 y U373 e in vivo utilizando células de glioma humano U87 implantadas subcutáneamente a ratones sin pelo.

La Biochemical Pharmacology 2000, vol 6, p1807-1813 compara los efectos de los cannabinoides que incluyen THC y el CBD con el modulador de receptor de estrógeno tamoxifeno y concluye que los efectos de los cannabinoides fueron modestos y que no hubo interacción significativa entre ellos y el tamoxifeno.

40 Los gliomas malignos son tumores altamente proliferativos e infiltrativos, que siguen un patrón característico de crecimiento. Las células de glioma invaden las estructuras cerebrales normales adyacentes y los vasos sanguíneos grandes circundantes.

45 Además de la Patente EP1802274 del solicitante anterior describe el uso del CBD cannabinoide para impedir el progreso de migración de células de cáncer de la ubicación primaria del tumor a un sitio secundario.

La solicitud GB 0810195.8 copendiente del solicitante, presentada el 4 de junio de 2008, describe el uso de una combinación de cannabinoides en el tratamiento del cáncer.

50 Resumen de la invención

55 De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporciona una combinación de cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidiolos (CBD) en una relación de 5:1 a 1:5 junto con un agente quimioterapéutico no cannabinoide para uso en el tratamiento de un tumor cerebral en el que el THC y/o el CBD está presente en una cantidad que se consideraría subóptima si se utilizara sola.

Preferiblemente el THC y el CBD están en una relación de entre 2:1 a 1:2, más preferiblemente el THC y CBD están en una relación de aproximadamente 1:1.

60 Cada cannabinoide se proporciona en una cantidad terapéuticamente efectiva. Los rangos de dosis para el THC y el CBD se pueden determinar mediante referencia al contenido de cannabinoides que esta preferiblemente en el rango de entre 5 y 100 mg de los cannabinoides totales. Cuando se utilicen una pluralidad de cannabinoides, cada uno se puede utilizar en una cantidad que se consideraría subóptima si esta estuviera siendo utilizada sola.

65 En una realización el agente quimioterapéutico no cannabinoide es un modulador del receptor de estrógenos selectivo.

Los moduladores de receptor de estrógenos selectivos son una clase de medicinas que actúan sobre el receptor de estrógenos. Su acción es diferente en diversos tejidos, otorgando por lo tanto la posibilidad de inhibir selectivamente o estimular la acción similar a estrógeno en diversos tejidos.

5 Los moduladores del receptor de estrógenos selectivos incluyen: afimoxifeno (4-hidroxitamoxifeno); arzoxifeno; bazedoxifeno; clomifeno; lasofoxifeno; ormeloxifeno; raloxifeno; tamoxifeno; o toremifeno y se utilizan para una variedad de indicaciones médicas.

10 Algunos moduladores del receptor de estrógenos selectivos utilizados como agentes antitumorales incluyen raloxifeno, el tamoxifeno o el toremifeno. Éstos se prefieren para el uso en la presente invención.

En una realización alternativa el agente quimioterapéutico no-cannabinoide puede ser un agente de alquilación.

15 Un agente de alquilación es un tipo de agente antineoplásico que funciona al interferir con el ADN en una serie de formas.

20 Moléculas extra, denominadas grupos alquilo, se añaden al ADN, lo que provoca que se rompa cuando la célula intenta reemplazarlos. Los agentes de alquilación también interfieren con los enlaces entre las hebras de ADN, evitando que se separen, que sea una etapa requerida en la replicación de ADN. Al reemplazar las bases (componentes importantes del ADN) los agentes de alquilación también crean emparejamiento incorrecto, otra forma de detener el ADN que se reproduce en forma adecuada.

25 Todos estos cambios ocurren cuando una célula se prepara para dividirse, y el daño permanente que causan resulta en la cesación de la división y muerte celular.

30 Preferiblemente el agente de alquilación se selecciona del grupo que consiste de: sulfonato de alquilo; busulfán; etileneiminas y metilmelaminas; hexametilmelamina; altretamina; tiotepa; mostazas de nitrógeno; ciclofosfamida; mecloretamina; mustina; uramustina; mostaza uracilo; melfalán; clorambucilo; ifosfamida; nitrosoureas; carmustina; cisplatino; estreptozocina; triazenos; decarbazina; imidazotetrazina; y temozolomida.

35 Agentes de alquilación utilizado como agentes antitumorales incluyen: cisplatina, temozolomida y carmustina y éstas se prefieren en la práctica de la presente invención.

El cáncer que se va a tratar es un tumor cerebral.

40 Los tumores cerebrales se clasifican habitualmente de acuerdo con la ubicación del tumor y el tipo de célula a partir del cual se desarrolló el cáncer.

45 Por ejemplo, diferentes tipos de tumor de cerebro incluyen: neuroma acústico, astrocitoma, linfoma del CNS, ependimoma, haemangioblastoma, meduloblastoma, meningioma, glioma, glioma mezclado, oligodendroglioma, tumores de la región pineal y tumores de pituitaria.

Los gliomas son tumores de células gliales; estas células soportan y protegen las células neuronales del cerebro. Los gliomas comprenden casi la mitad de todos los tumores de cerebros primarios y un quinto de todos los tumores de médula espinal primarios.

La terapia combinada de la invención es particularmente útil cuando el tumor de cerebro es un tumor de glioma, más particularmente glioblastoma multiforme (GBM).

50 El THC y el CBD pueden estar presentes como extractos de plantas, como compuestos puros, o una combinación de los dos.

55 Un extracto vegetal se define como un extracto de un material vegetal como se describe por la guía Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, agosto 2000, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research.

El material vegetal se define como una planta o parte de planta (por ejemplo, corteza, madera, hojas, tallos, raíces, flores, frutas, semillas, bayas o partes de las mismas), así como también exudados.

60 Más preferiblemente el extracto vegetal está en la forma de una sustancia de fármaco botánica.

65 Una sustancia de fármaco botánica se define como sigue. Las sustancias de fármacos botánicas que se derivan de plantas de cannabis incluyen extractos primarios preparados mediante dichos procesos, como, por ejemplo, maceración, percolación, extracción con disolventes tal como alcoholes C1 a C5 (por ejemplo, etanol), Norflurano (HFA134a), HFA227, dióxido de carbono líquido bajo presión y extracción utilizando un gas caliente. El extracto primario se puede purificar adicionalmente mediante extracción supercrítica o subcrítica, vaporización y cromatografía. Cuando

los disolventes tal como aquellos enumerados anteriormente se utilizan, el extracto resultante puede contener material soluble en lípidos no específico. Esto se puede retirar mediante una variedad de procesos que incluyen winterización, que implica congelamiento a -20°C seguido por filtración para retirar el lastre ceroso, extracción con dióxido de carbono líquido y destilación.

Las sustancias de fármaco botánicas se formulan en productos de fármacos botánicos que se definen en la guía para Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, agosto de 2000, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research as: "Un producto botánico que se pretende utilizar como un fármaco; un producto de fármaco que se prepara a partir de una sustancia de fármaco botánica"

El THC y el CBD se pueden administrar por separado, secuencialmente o simultáneamente al agente antitumoral no cannabinoide.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención se proporciona una medicina que comprende los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidiol (CBD) en una relación de 5:1 a 1:5 junto con un agente quimioterapéutico no cannabinoide.

Uno o más cannabinoides se pueden presentar juntos con el agente quimioterapéutico no-cannabinoide en la forma de un kit junto con o sin instrucciones para su uso.

Adicionalmente se describen determinados aspectos de esta invención, solamente por vía de ejemplo, con referencia a los dibujos acompañantes en los que:

La figura 1 es un diagrama de barras que muestra la viabilidad celular de las células de astrocitoma MG U87 humanas después del tratamiento con THC, CBD o una combinación de THC y CBD en comparación con un control;

Las figuras 2a y 2b son diagramas barras que muestran datos de viabilidad de células in vivo en diferentes concentraciones en dos estirpes de células, U87MG (Figura 2a) y T98G (Figura 2b);

Las figuras 3a, 3b y 3c proporcionan datos que sugieren el mecanismo de acción de la combinación de células U87MG.

La figura 4 es un diagrama de barras que muestra la viabilidad celular de células de astrocitoma MG U87 humanas después de tratamiento con un cannabinoide de ejemplo, THC, o una combinación de un cannabinoide THC de ejemplo y un agente antitumoral no cannabinoide, tamoxifeno en comparación con un control; y

La figura 5 es un diagrama de barras que muestra la viabilidad celular de las células de astrocitoma MG U87 humanas después del tratamiento con un cannabinoide THC de ejemplo, o una combinación de un cannabinoide THC de ejemplo y un agente antitumoral no cannabinoide de ejemplo, cisplatina en comparación con un control.

Descripción específica

Los siguientes ejemplos 1 a 5 ilustran cómo uno o más cannabinoides son efectivos en el tratamiento de células cancerosas tanto in vitro como in vivo.

El ejemplo 6 va a demostrar, utilizando un único cannabinoide para propósitos de ilustración, cómo la combinación de uno o más cannabinoides con un agente antitumoral no-cannabinoide pueden ser mejor que el uso del agente antitumoral no-cannabinoide solo.

Ejemplo 1: El efecto de THC y CBD en inhibición del crecimiento de células cancerígenas in vitro.

El tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) en la forma de extractos vegetales de cannabis se disuelven en etanol a una concentración de 100 mM esto se almacena a -20°C hasta que se requiera.

Antes del uso de las plantas vegetales de cannabis se diluyeron adicionalmente los extractos a la concentración deseada, asegurándose de que la concentración de etanol este por debajo del 0.001%.

Se utilizando células glioma humano U87 a través de este experimento. Las células se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5% y 95% de aire.

Las células se cultivan en un frasco de cultivo de 75 cm² en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM), que se ha complementado con 4 mM de L-glutamina, 100 unidades/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomycin, 1% de piruvato de sodio, aminoácidos esenciales al 1% y suero bovino fetal inactivado por calor al 10%.

La viabilidad de las células de astrocitoma MG U87 humanas se examina en diversas concentraciones de cannabinoides. Los extractos de THC y CBD se comparan contra el THC y CBD puros.

Resultados:

Tabla 1: Viabilidad celular de células de astrocitoma MG U87 humanas en células

	IC50 μ M (cannabinoides puros)	IC50 μ M (Extracto de planta de cannabis)	IC50 μ M (Equivalente en pureza de extracto de planta de cannabis)
THC	0.37	0.64	0.43
CBD	0.47	0.72	0.47

Como se puede observar de la tabla 1 anterior los extractos THC y CBD se comparan muy favorablemente en actividad con sus compuestos puros correspondientes, cuando la cantidad de cannabinoide en el extracto se ajusta a una cantidad equivalente de compuesto puro.

Esto muestra que el THC y el CBD y sus extractos son efectivos en la inhibición del crecimiento de células de glioma.

Ejemplo 2: El efecto de una combinación de extractos de THC y CBD en inhibición del crecimiento de células de cáncer in vitro.

Este experimento prueba si una combinación de extractos de THC y CBD fue tan efectivo en la inhibición de crecimiento de células como los extractos solos.

Los métodos utilizados fueron como se escribió en el ejemplo 1 anterior.

Resultados:

La figura 1 detalla un diagrama de barras que describe la viabilidad celular de células de astrocitoma MG U87 humanas versus los extractos THC y CBD solos y en combinación con otro.

Como se puede observar cuando se utiliza THC y el CBD en combinación la viabilidad celular se reduce significativamente en comparación con la viabilidad celular después del tratamiento con THC o CBD solo.

Estos datos sugieren que los cannabinoides THC y CBD serían más efectivos en el tratamiento de tumores cuando se utilizan en combinación.

Ejemplo 3: El efecto de una combinación de THC y CBD en inhibición de crecimiento de células de cáncer in vivo.

Este experimento probó si la combinación de extractos THC y CBD fue también efectivos in vivo.

Se xenoinjertaron células de astrocitoma MG U87 humana a ratones sin pelo y los compuestos de la prueba se inyectaron peritumoralmente en una concentración de 15 mg/kg por día.

Resultados:

Tabla 2: Volumen de tumor con relación a tiempo cero después de 15 días de tratamiento

	Volumen de tumor
Vehículo	9.2 ± 0.6
THC Puro	5.1 ± 0.4
Extracto de THC	6.6 ± 0.3
Extracto THC:CBD (1:1)	4.8 ± 0.3

Como se puede observar en la tabla 2 anterior el volumen de tumor después de tratamiento con la combinación 1:1 de extractos de THC y CBD es significativamente superior al tratamiento con ya sea el extracto de THC o THC solo.

Estos datos sugieren que los cannabinoides THC y CBD serían más efectivos en el tratamiento de tumores cuando se utilizan en combinación.

Ejemplo 4: Efecto de concentración de cannabinoides sobre viabilidad celular en dos estirpes de células diferentes.

La acción del THC, CBD, y una mezcla THC y CBD en relación 1:1 se estudian en diferentes concentraciones en dos estirpes celulares: U87MG y T98G. Los datos de viabilidad celular se ilustran en las figuras 2a y 2b.

Con referencia a la figura 2a se observará que las dosis inefectivas/subóptimas de THC y CBD en 0.1 μ g/ml y 0.25 μ g/ml (viabilidad celular mayor a 90%) da lugar a una reducción estadísticamente significativa en viabilidad celular en

combinación (SAT), cuyos datos muestran una relación dependiente de dosis con aumento de concentración (mayor citotoxicidad en 0.25 ug/ml).

5 Se obtienen resultados similares con la estirpe celular T98G (una estirpe celular de glioma humano alternativa) como se muestra en la figura 2b.

Ejemplo 5: Investigación de mecanismo de acción.

10 Se sabe que el THC induce la muerte celular utilizando una ruta de señalización que implica el gen ATG1 y la pan-caspasa. Los resultados de una investigación que busca fosforilación S6, lipidación LC3 y efecto de un ATG1 y un inhibidor pan-caspasa se muestran en las figuras 3a, 3b y 3c respectivamente.

Se puede observar a partir de la figura 3a que la combinación THC:CBD (compare con el control C):

- 15
- Inhibe la actividad mTORC1 (como se determina por los niveles de fosforilación S6); y
 - Promueve la acumulación de la forma lipidada LC3 (una marca distintiva de autofagia).

20 La figura 3b muestra que el silenciamiento del gen ATG1 de autofagia esencial, con un inhibidor siRNA selectivo (siATG10) reduce la muerte celular inducida en comparación con las células transfectadas con un control siC.

Finalmente, la figura 3c muestra que las células tratadas con el inhibidor Z-VAD pan-caspasa también impide la inducción de muerte celular.

25 Ejemplo 6: Efecto de un extracto cannabinoide de ejemplo en combinación con agentes antitumorales no cannabinoides de ejemplo en la inhibición del crecimiento de células cancerosas in vitro.

Este experimento prueba si puede ser útil una medicina que contiene cannabinoides en combinación con agentes antitumorales no cannabinoides.

30 Se realizan ensayos de viabilidad celular como se describe en el ejemplo 1 interior.

Resultados:

35 Las figuras 4 y 5 detallan gráficos de barras que ilustran la viabilidad celular de células de astrocitoma MG U87 humanas cuando se tratan con THC, un agente antitumoral o una combinación de dos versus un control.

40 Como se puede observar a partir de estas figuras tanto los agentes antitumorales de ejemplo que fueron ensayados; tamoxifeno y cisplatina, fueron más eficientes en la reducción de la viabilidad celular cuando se utilizan en combinación con un cannabinoide de ejemplo, THC. Sería fácilmente evidente a partir de los ejemplos 1 a 5 que se esperarían beneficios similares con CBD y una combinación de THC y CBD.

45 La combinación de ejemplos 1 a 6 demuestra que la combinación de uno o más cannabinoides con un fármaco antitumoral no cannabinoide produce un efecto más beneficioso que el uso de un fármaco antitumoral no cannabinoide solo.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidioles (CBD) en una relación de entre 5:1 a 1:5 junto con un agente quimioterapéutico no cannabinoide para uso en el tratamiento de un tumor cerebral en el que el THC y/o el CBD están presentes en una cantidad que se consideraría subóptima si se utiliza sola.
2. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidioles (CBD) como se reivindica en la reivindicación 1 en el que el THC está presente en una cantidad que se consideraría subóptima si se utiliza sola.
3. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidioles (CBD) como se reivindica en la reivindicación 1 en el que el CDB está presente en una cantidad que se consideraría subóptima si se utilizara sola.
4. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidioles (CBD) como se reivindica en la reivindicación 1 en el que el THC y el CDB están presentes en una cantidad que se consideraría subóptima si se utilizaran sola.
5. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidioles (CBD) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el tratamiento del tumor cerebral es para reducir la viabilidad celular, inhibir el crecimiento celular o reducir el volumen de tumor.
6. Una combinación de cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidioles (CBD) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el THC y el CDB están en la relación de entre 2:1 a 1:2.
7. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidioles (CBD) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el THC y el CDB están en la relación de aproximadamente 1:1.
8. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidioles (CBD) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el contenido de cannabinoides total está en el rango de entre 5 y 100 mg.
9. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidioles (CBD) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente quimioterapéutico no cannabinoide es un modulador de receptor de estrógenos selectivo.
10. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidioles (CBD) como se reivindica en la reivindicación 9, en el que el modulador de receptor de estrógenos selectivos se selecciona del grupo que consiste de: afimoxifeno (4-hidroxitamoxifeno); arzoxifeno; bazedoxifeno; clomifeno; lasofoxifeno; ormeloxifeno; raloxifeno; tamoxifeno; y toremifeno.
11. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidioles (CBD) como se reivindica en la reivindicación 10, en el que el modulador del receptor de estrógenos selectivo es uno de: raloxifeno; tamoxifeno; y toremifeno.
12. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidioles (CBD) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el agente quimioterapéutico no cannabinoide es un agente de alquilación.
13. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidioles (CBD) como se reivindica en la reivindicación 12, en el que al agente de alquilación se selecciona del grupo de consiste de: alquil sulfonatos; busulfán; etilenoiminas y metilmelaminas; hexametomelamina; altretamina; tiotepa; mostazas de nitrógeno; ciclofosfamida; mecloretamina; mustina; uramustina; mostaza uracilo; melfalán; clorambucilo; ifosfamida; nitrosoureas; carmustina; cisplatina; estreptozocina; triazenos; decarbazina; imidazotetrazinas; y temozolomida.
14. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidioles (CBD) como se reivindica en la reivindicación 13, en el que el agente de alquilación es uno de: cisplatino; temozolomida; y carmustina.
15. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidioles (CBD) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el tumor de cerebro es un tumor de glioma.
16. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidioles (CBD) como se reivindica en la reivindicación 15, en el que el tumor de cerebro es un glioblastoma multiforme (GBM).
17. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidioles (CBD) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el THC y el CDB están presentes como extractos vegetales, como compuestos puros, o una combinación de los dos.

18. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidiolos (CBD) como se reivindica en la reivindicación 17, en el que el extracto de planta está en la forma de una sustancia de fármaco botánica.
- 5 19. Una combinación de los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidiolos (CBD) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el THC y CDB se administran por separado, secuencialmente o simultáneamente al agente antitumoral no cannabinoide.
- 10 20. Una medicina que comprende los cannabinoides tetrahidrocannabinoles (THC) y cannabidiolos (CBD) en una relación de 5:1 a 1:5, junto con un agente quimioterapéutico no cannabinoide.

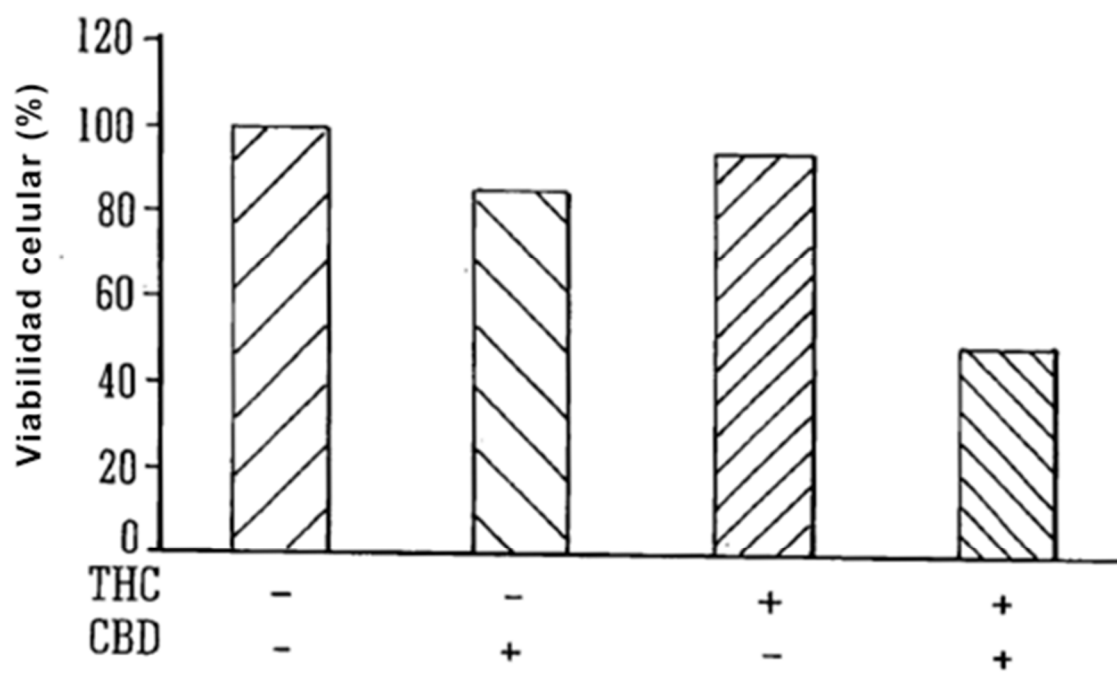
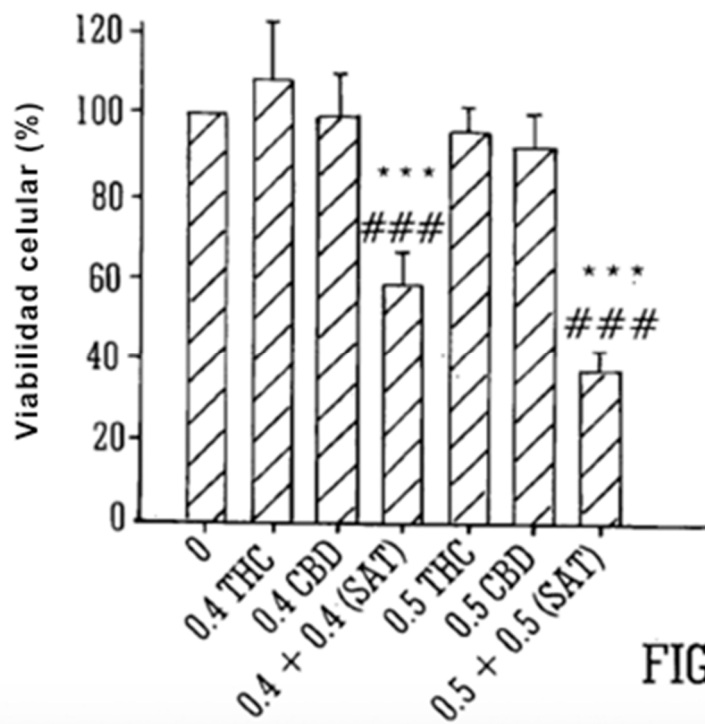
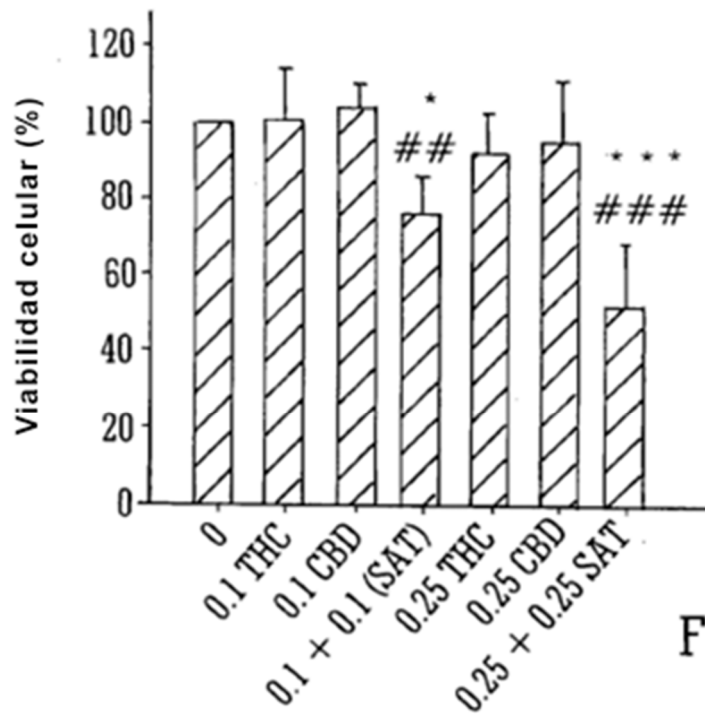


FIG. 1



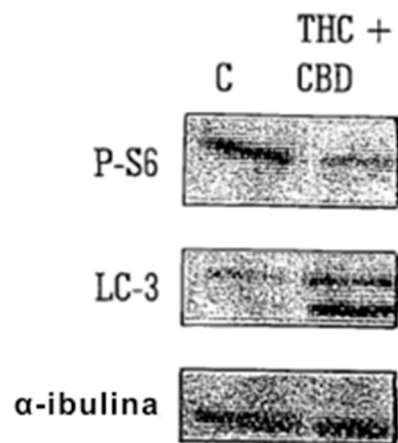


FIG. 3A

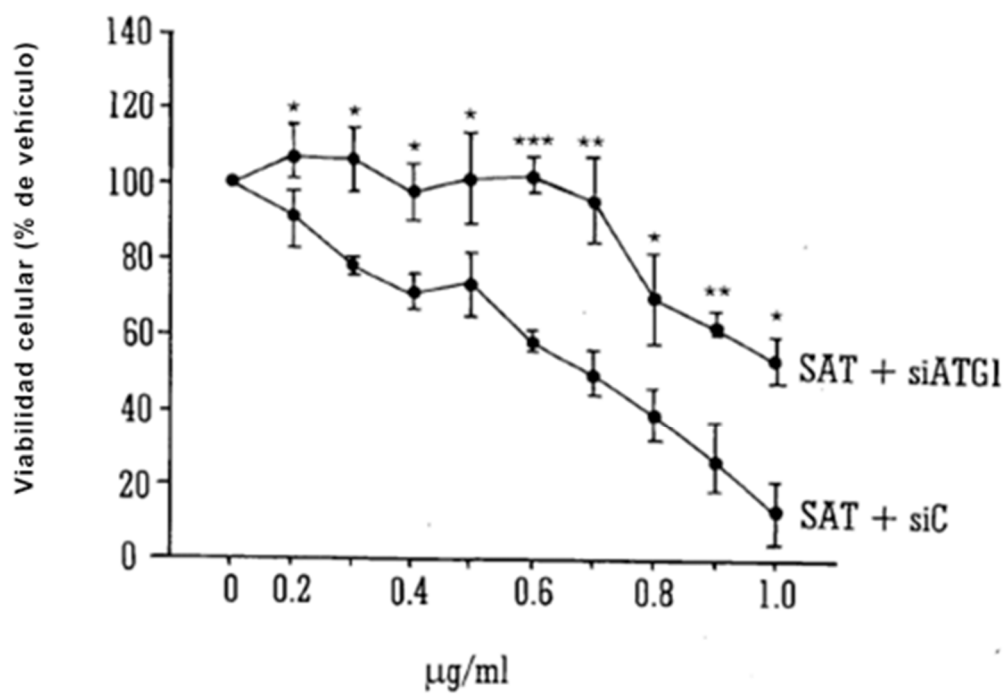


FIG. 3B

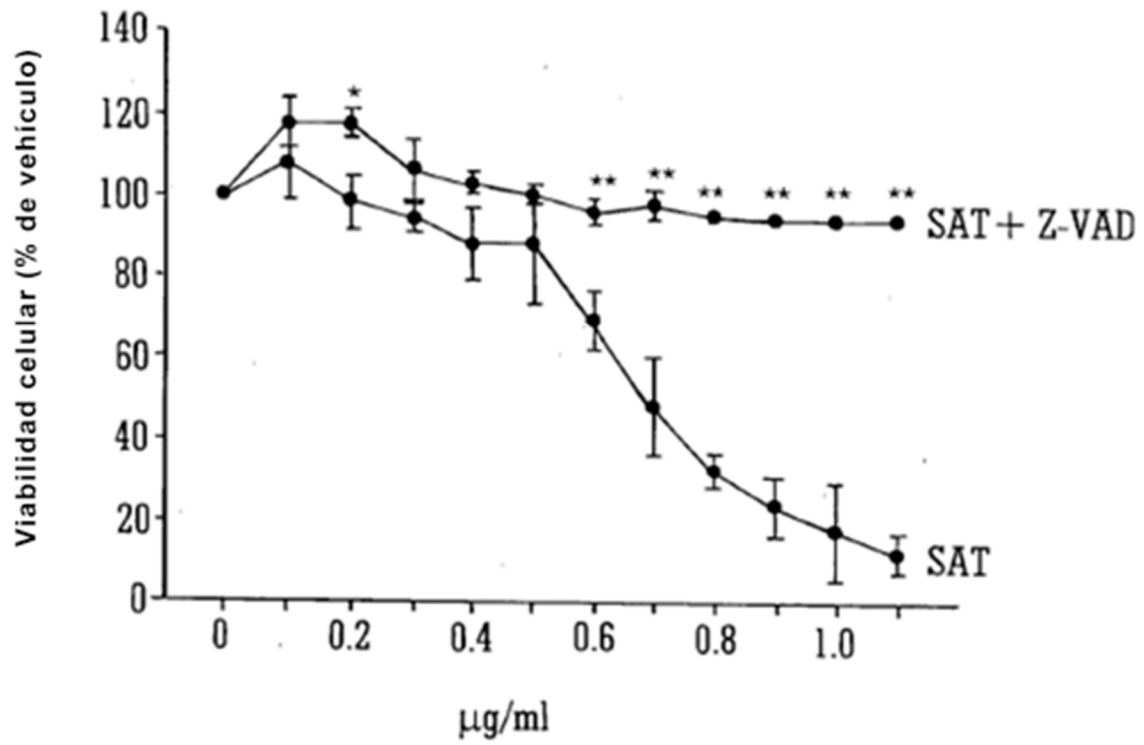


FIG. 3C

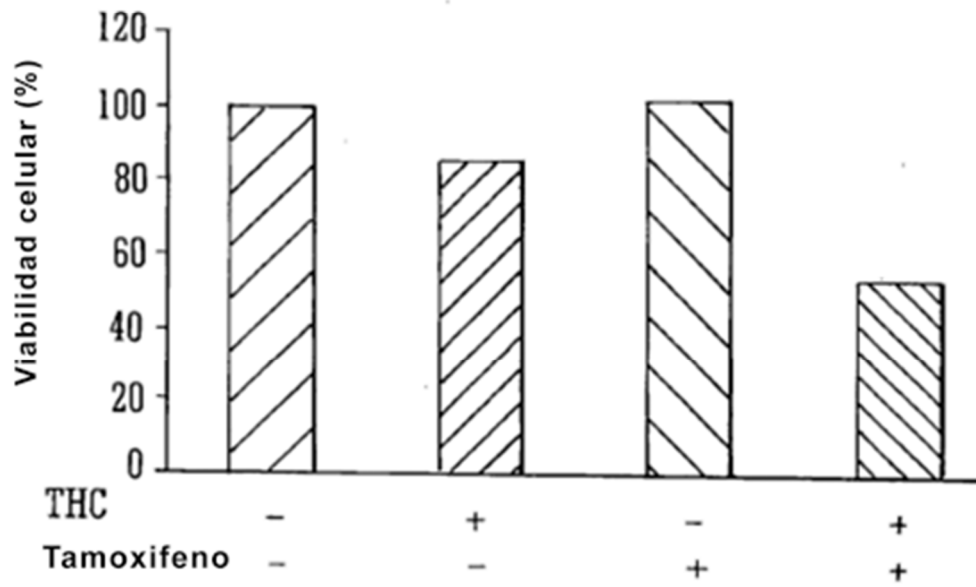


FIG. 4

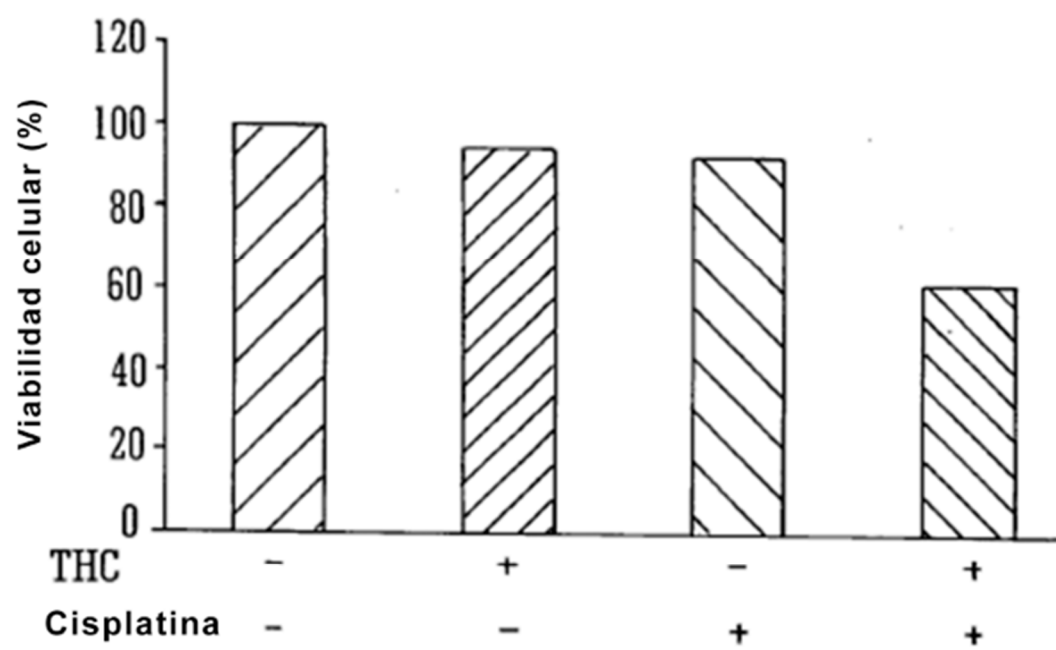


FIG. 5