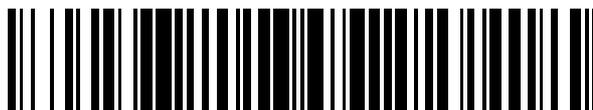


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 835**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/352** (2006.01)

**A61K 31/155** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 36/185** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2012 E 12795839 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2782568**

54 Título: **Tetrahidrocannabivarina (THCV) para usar en la protección de células del islote pancreático**

30 Prioridad:

**21.11.2011 GB 201120066**

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

**23.02.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CAWTHORNE, MICHAEL;  
STOTT, COLIN y  
WRIGHT, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 560 835 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Tetrahidrocannabivarina (THCV) para usar en la protección de células del islote pancreático

5 La presente invención se relaciona con el fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para usar en la protección de células del islote pancreático. Preferentemente, las células del islote pancreático que se protegen son células beta. Con mayor preferencia, la protección de las células del islote pancreático mantiene la producción de insulina a niveles que son capaces de controlar sustancialmente o mejorar el control de los niveles de glucosa en sangre en un paciente.

10 Definiciones

En esta descripción, los siguientes términos se usan y pretenden tener los siguientes significados/definiciones:

15 Los "cannabinoides" son un grupo de compuestos que incluyen los endocannabinoides, los fitocannabinoides y los que no son ni endocannabinoides o fitocannabinoides, en lo adelante "sinto-cannabinoides".

"Endocannabinoides" son cannabinoides endógenos, que son ligandos de alta afinidad de los receptores CB1 y CB2.

20 "Fitocannabinoides" son los cannabinoides que se originan en la naturaleza y se pueden encontrar en la planta de cannabis. Los fitocannabinoides se pueden presentar en un extracto que incluye una sustancia farmacéutica botánica, aislada, o reproducida sintéticamente.

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

30 Un "fitocannabinoide aislado" es uno que se ha extraído a partir de la planta de cannabis y purificado hasta tal punto que se han eliminado todos los componentes adicionales, tales como los cannabinoides secundarios y menores y la fracción no cannabinoide.

Un "cannabinoide sintético" es uno que se ha producido por síntesis química este término incluye modificar un fitocannabinoide aislado, por ejemplo formando una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35 Una "sustancia farmacéutica botánica" o "BDS" se define en el Borrador de la Guía para la Industria de Fármacos Botánicos, Agosto de 2000, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, Centro de Administración de Alimentos y Fármacos para la Evaluación e Investigación de Fármacos como: "Un fármaco derivado a partir de una o más plantas, algas, u hongos microscópicos. Se prepara a partir de materias primas botánicas por uno o más de los siguientes procesos: pulverización, decocción, expresión, extracción acuosa, extracción etanólica u otros procesos similares." Una sustancia farmacéutica botánica no incluye una sustancia altamente purificada o modificada químicamente derivada de fuentes naturales. Así, en el caso de cannabis, BDS derivada de plantas de cannabis no incluye cannabinoides altamente purificados con grado Farmacopea.

45 En la presente invención se considera que una BDS tiene dos componentes: el componente que contiene fitocannabinoide y el componente que contiene no fitocannabinoide. Preferentemente, el componente que contiene fitocannabinoide es el componente más grande que comprende más de 50% (p/p) de la BDS total y el componente no fitocannabinoide que contiene es el componente más pequeño que comprende menos de 50% (p/p) de la BDS total.

50 La cantidad de componente que contiene fitocannabinoide en la BDS puede ser mayor que 55%, hasta 60%, 65%, 70%, 75%, 80% a 85% o más del extracto total. La cantidad presente es probable que dependa del material de partida usado y el método de extracción usado.

55 El "fitocannabinoide principal" en una BDS es el fitocannabinoide que está presente en una cantidad que es mayor que la de los otros fitocannabinoides. Preferentemente, el fitocannabinoide principal está presente en una cantidad mayor que 40% (p/p) del extracto total. Con mayor preferencia, el fitocannabinoide principal está presente en una cantidad mayor que 50% (p/p) del extracto total. Aún con mayor preferencia el fitocannabinoide principal está presente en una cantidad mayor que 60% (p/p) del extracto total.

60 La cantidad del fitocannabinoide principal en la BDS es preferentemente mayor que 50% de la fracción que contiene fitocannabinoide, aún con mayor preferencia mayor que 55% de la fracción que contiene fitocannabinoide, y aún con mayor preferencia mayor que 60% hasta 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% y 95% de la fracción que contiene fitocannabinoide.

65 El(los) "fitocannabinoide(s)/secundario(s)" en una BDS es el (los) fitocannabinoide(s) que es/están presentes en proporciones significativas. Preferentemente el fitocannabinoide secundario está presente en una cantidad mayor que 5% (p/p) del extracto total, con mayor preferencia mayor que 10% (p/p) de extracto total, aún con mayor preferencia

mayor que 15% (p/p) de extracto total. Algunas BDS tendrán dos o más fitocannabinoides secundarios que están presentes en cantidades significativas. Sin embargo no todas las BDS tendrán un fitocanabinoide secundario.

5 El (los)" fitocanabinoide/s menor (es) " en una BDS puede ser descrito como el resto de todos los componentes fitocanabinoides una vez que se contabilizan los fitocanabinoides principales y secundarios. Preferentemente, los fitocanabinoides menores están presentes en total en una cantidad de menos de 5% (p/p) de extracto total, y con la máxima preferencia el fitocanabinoide menor está presente en una cantidad de menos de 2% (p/p) del extracto total.

10 El término "que consiste prácticamente en" se limita a los fitocanabinoides que se especifican, no excluye componentes no cannabinoides que además pueden estar presentes.

Típicamente, el componente que contiene no fitocanabinoide de la BDS comprende terpenos, esteroides, triglicéridos, alcanos, escualenos, tocoferoles y carotenoides.

15 Estos compuestos pueden jugar un papel importante en la farmacología de la BDS ya sea solos o en conjunto con el fitocanabinoide.

20 La "fracción de terpeno" puede ser de importancia y se puede descomponer por el tipo de terpeno: monoterpeno o sesquiterpeno. Estos componentes se pueden definir además de una manera similar a los cannabinoides.

La cantidad del componente que contiene el no fitocanabinoide en la BDS puede ser menos de 45%, hasta 40%, 35%, 30%, 25%, 20% a 15% o más del extracto total. La cantidad presente es probable que dependa del material de partida usado y el método de extracción usado.

25 El(los) "monoterpenos principales" en una BDS es el monoterpeno que está presente en una cantidad que es mayor que la de los otros monoterpenos. Preferentemente, el(los) monoterpeno(s) principal(es) está(n) presente en una cantidad mayor que 20% (p/p) del contenido total de terpeno. Con mayor preferencia, el monoterpeno principal está presente en una cantidad mayor que 30% (p/p) del contenido total de terpeno, aún con mayor preferencia mayor que 40% (p/p) del contenido total de terpeno, y aún con mayor preferencia mayor que 50% (p/p) del contenido total de terpeno. El monoterpeno principal es preferentemente un mirceno o pineno. En algunos casos puede haber dos monoterpenos principales. En donde este es el caso los monoterpenos principales son preferentemente un pineno y/o un mirceno.

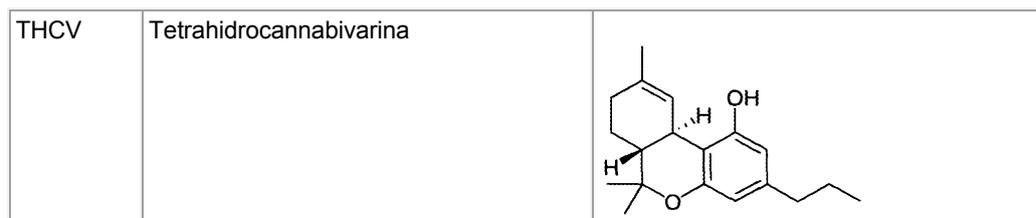
30 El "sesquiterpeno principal" en una BDS es el sesquiterpeno que está presente en una cantidad que es mayor que todos los otros sesquiterpenos. Preferentemente, el sesquiterpeno principal está presente en una cantidad mayor que 20% (p/p) del contenido total de terpeno, aún con mayor preferencia mayor que 30% (p/p) del contenido total de terpeno. El sesquiterpeno principal es preferentemente un cariofileno y/o un humuleno.

35 Los componentes de sesquiterpenos pueden tener un "sesquiterpeno secundario". El sesquiterpeno secundario es preferentemente un cariofileno, que está presente preferentemente en una cantidad mayor que 5% (p/p) del contenido total de terpeno, con mayor preferencia el sesquiterpeno secundario está presente en una cantidad mayor que 10% (p/p) del contenido total de terpeno.

40 El sesquiterpeno secundario es preferentemente un cariofileno, que está presente preferentemente en una cantidad mayor que 5% (p/p) del contenido total de terpeno, con mayor preferencia el sesquiterpeno secundario está presente en una cantidad mayor que 10% (p/p) del contenido total de terpeno.

45 Como alternativa los extractos botánicos se pueden preparar mediante la introducción de fitocannabinoides aislados o su equivalente sintético en una fracción de planta no cannabinoide que se puede obtener de una planta cannabinoide cero o uno o más componentes no cannabinoides que se encuentran en la planta de cannabis tales como terpenos.

50 La estructura de la THCv fitocanabinoide se muestra más abajo:



Los fitocannabinoides se pueden encontrar ya sea como la forma neutra (forma descarboxilada) o ácido carboxílico dependiendo del método usado para extraer los cannabinoides. Por ejemplo, se conoce que calentar la forma ácido carboxílico originará más de la forma ácido carboxílico a descarboxilato en la forma neutra.

5 Cuando un fitocannabinoides sintético se usa, el término pretende incluir compuestos, metabolitos o derivados de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

10 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o ésteres preparados a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos, como será bien conocido por las personas con experiencia en la materia. Muchas bases inorgánicas y orgánicas adecuadas son conocidas en la técnica.

15 Para el propósito de esta invención, el término "tratamiento" pretende abarcar la protección de las células del islote pancreático y una cantidad terapéuticamente eficaz de THCv es una cantidad que proporciona un grado de protección.

#### Antecedentes de la invención

20 El páncreas es una glándula en el sistema digestivo de los vertebrados y produce hormonas importantes, que incluyen insulina, glucagón y somatostatina, además de ser un órgano digestivo que secreta enzimas digestivas para ayudar en la absorción de nutrientes.

El páncreas comprende dos tipos diferentes de tejido; los islotes de Langerhans, que producen y secretan hormonas que incluye la insulina y el acino pancreático que produce y secreta las enzimas digestivas.

25 Existen cuatro tipos de células principales en los islotes: las células alfa secretan glucagón, que aumenta la concentración de glucosa en la sangre; las células beta secretan insulina, que disminuye la glucosa en la sangre; las células delta secretan somatostatina, que regula las células alfa y beta; y las células PP que secretan el polipéptido pancreático.

30 Los islotes de Langerhans juegan un papel fundamental en el metabolismo de la glucosa y la regulación de la concentración de glucosa en sangre.

35 La diabetes mellitus es una enfermedad que se causa por una o ambas deficiencia o eficacia disminuida de la insulina que se produce por los islotes pancreáticos. Se caracteriza por hiperglucemia, metabolismo desequilibrado y otras afecciones que afectan predominantemente las estructuras vasculares.

40 Los tipos principales de diabetes mellitus son: la diabetes mellitus Tipo 1, que resulta de la incapacidad del cuerpo para producir suficiente insulina y diabetes mellitus Tipo 2 que resulta de la resistencia a la insulina, frecuentemente en un inicio con niveles normales o elevados de insulina circulante, aunque en última instancia, una incapacidad para producir suficiente insulina.

45 Las diabetes mellitus tipo 1 es una forma de diabetes que resulta de la destrucción autoinmune de las células beta productoras de insulina del páncreas. La falta de insulina subsiguiente conduce a un aumento de glucosa en sangre y la excreción urinaria de glucosa.

50 Otros tipos de diabetes mellitus incluye: la diabetes gestacional donde las mujeres embarazadas que nunca han tenido diabetes antes, pero que tienen niveles altos de azúcar en sangre (glucosa) durante el embarazo desarrollan diabetes. Este tipo de diabetes afecta aproximadamente 4% de todas las mujeres embarazadas. Esto puede preceder el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

55 La diabetes secundaria: representa aproximadamente el 1-2% de los pacientes con diabetes mellitus. Las causas incluyen: enfermedades pancreáticas tales como la fibrosis quística, pancreatitis crónica, pancreatectomía, carcinoma del páncreas; enfermedades endocrinas tales como el síndrome de Cushing, acromegalia, hipertiroidismo, feocromocitoma, glucagónoma; diabetes inducida por fármacos tales como los diuréticos tiazídicos, corticosteroides, antipsicóticos atípicos, inhibidores de la proteasa antiretrovirales; lipodistrofia congénita; Acantosis nigricans; y causas genéticas como el síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, hemocromatosis y enfermedades de almacenamiento de glucógeno.

60 Algunos pacientes con diabetes tipo 2 necesitan insulina de esta manera son inapropiados los viejos términos de diabetes mellitus dependiente de insulina para la diabetes tipo 1 y la diabetes mellitus no insulino dependiente para la diabetes tipo 2.

65 La diabetes mellitus tipo 1 representa menos del 15% de los diabéticos. Por lo general, es una enfermedad de aparición juvenil, pero puede ocurrir a cualquier edad. Se puede asociar con otras enfermedades autoinmunes y se caracteriza por la deficiencia de insulina.

La causa de la diabetes mellitus tipo 1 es desconocida, sin embargo se ha descubierto que un gen determina la sensibilidad del islote al daño de los virus.

5 Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 siempre necesitan tratamiento con insulina y son propensos a la cetoacidosis. La cetoacidosis diabética se produce cuando el cuerpo no puede usar la glucosa como fuente de combustible porque no hay insulina o no hay suficiente insulina. La grasa se usa como combustible en su lugar y los subproductos de la descomposición de las grasas, llamados cetonas, se acumulan en el cuerpo.

10 Los síntomas de la cetoacidosis incluyen: respiración profunda y rápida; piel y boca seca; enrojecimiento de la cara; aliento con olor afrutado; náusea, vómito y dolor de estómago. Si no se trata la cetoacidosis puede producir conciencia disminuida lo que puede empeorar a un coma o incluso la muerte.

15 Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 representan más del 85% de todos los casos de diabetes mellitus. Los diabéticos tipo 2 por lo general suelen ser más viejos en la presentación (> 30 años de edad), pero esta enfermedad cada vez más se está diagnosticando en niños y adolescentes.

20 La diabetes tipo 2 se asocia frecuentemente con exceso de peso corporal y la inactividad física y se causa por la secreción de insulina alterada y resistencia a la insulina. Estos dos defectos interactúan. Así para combatir la resistencia a la insulina, las células del islote producen más insulina pero con el tiempo esta sobreproducción resulta que compromete además la integridad de la célula del islote. En el momento del diagnóstico de la diabetes, la masa celular del islote pancreático se habrá reducido al menos un 50%. La diabetes mellitus tipo 2 tiene un inicio gradual y eventualmente pueden requerir tratamiento con insulina.

25 El síndrome metabólico se considera como un precursor de la diabetes tipo 2. Este síndrome está mal definido y representa una recolección heterogénea de varias propensiones a la diabetes. Se ha sugerido que la intervención del estilo de vida y el tratamiento de las manifestaciones metabólicas de este estado prediabético puede reducir la posibilidad de progresión a la franca diabetes y el riesgo de complicaciones.

30 Los objetivos del tratamiento actual son la prevención de complicaciones. El estricto control de la glucosa en plasma reduce el daño renal, neurológico y de la retina. Se requiere un equilibrio para cada paciente entre las lecturas de glucosa en sangre baja y el riesgo de hipoglucemia.

35 El pronóstico ha mejorado considerablemente con el desarrollo de terapias de insulina a pesar de que muchos diabéticos desarrollan ceguera, enfermedad renal en fase terminal y, en algunos casos, la muerte temprana. Controlar la glucosa en sangre, lípidos, presión arterial y peso son factores importantes y predecir el desarrollo de complicaciones macrovasculares y microvasculares a largo plazo.

40 La mortalidad es dos a tres veces mayor entre las personas con diabetes tipo 2 que en la población general. Claramente el 75% de las personas con diabetes tipo 2 mueren de enfermedades del corazón y 15% de accidentes cerebrovasculares. La tasa de mortalidad de enfermedades cardiovasculares es hasta cinco veces mayor en las personas con diabetes que en las personas sin diabetes.

45 Los objetivos del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 son minimizar cualquier elevación de azúcar en la sangre (glucosa) sin causar niveles anormalmente bajos de azúcar en la sangre. La diabetes mellitus tipo 1, por lo tanto se trata con insulina, ejercicio y modificación de la dieta.

50 La diabetes mellitus tipo 2 se trata primero con la reducción de peso, modificación de la dieta y el ejercicio. Cuando estas medidas no logran controlar los niveles elevados de azúcar, se usan medicamentos orales. Si los medicamentos orales son todavía insuficientes, se considera el tratamiento con insulina o otros medicamentos.

55 Varios tipos diferentes de medicamentos se pueden usar para tratar la diabetes tipo 2; una combinación de dos o más medicamentos puede ser necesario para controlar el nivel de glucosa en sangre. Muchos proporcionan simplemente alivio sintomático, tal como la reducción de peso, otros proporcionan efectos modificadores de la enfermedad.

Los fármacos antidiabéticos típicos incluyen: Metformina; Sulfonilureas; Glitazonas; Gliptinas; agonistas de GLP-1; Acarbosa; Nateglinida y repaglinida. Además se están desarrollando inhibidores SGLT-2.

60 La metformina es frecuentemente el primer medicamento que se recomienda para tratar la diabetes tipo 2. Funciona reduciendo la cantidad de glucosa que el hígado libera en el torrente sanguíneo. Además hace las células del cuerpo más sensibles a la insulina. Los efectos secundarios de la metformina son náuseas, vómitos y diarrea.

Las sulfonilureas aumentan la cantidad de insulina que se produce por el páncreas. Los ejemplos de sulfonilureas incluyen: glibenclamida; gliclazida; glimerpirizida; glipizida; y gliquidona. Las sulfonilureas puede aumentar el riesgo de

- hipoglucemia (bajo nivel de glucosa en sangre), ya que aumentan la cantidad de insulina circulante. Las sulfonilureas puede provocar otros efectos secundarios como aumento de peso, náuseas y diarrea.
- 5 Las gliptinas, tales como medicamentos tiazolidinadiona (pioglitazona) hacen las células más sensibles a la insulina de manera que más glucosa se toma de la sangre. No se usan frecuentemente solas, pero se usan por lo general adicionalmente con metformina o sulfonilureas, o ambas. Pueden causar aumento de peso y retención de agua. Otra tiazolidinadionas, rosiglitazona, se ha retirado de su uso debido al aumento del riesgo de trastornos cardiovasculares, que incluyen infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca.
- 10 Las gliptinas son inhibidores de la DPP-4 que funcionan inhibiendo la descomposición de una hormona de origen natural llamada GLP-1. GLP-1 ayuda al cuerpo a producir insulina en respuesta a los niveles altos de glucosa en la sangre, pero se descompone rápidamente. Evitando esta descomposición, las gliptinas (tales como y vildagliptina) actúan para evitar los niveles altos de glucosa en sangre, pero no resultan en episodios de hipoglucemia.
- 15 Los agonistas de GLP-1 tales como Exenatida son un tratamiento inyectable que actúan de una manera similar a la hormona natural GLP-1, pero tienen vida media en plasma más larga. Se inyectan dos veces al día y refuerzan la producción de insulina cuando hay niveles altos de glucosa, reduciendo la glucosa en sangre sin el riesgo de episodios hipoglucémicos. Además conducen a la pérdida de peso moderada en muchas personas que los toman. Se usan principalmente en personas con metformina y/o sulfonilurea que son obesas (con un IMC de 35 o superior).
- 20 La acarbosa ayuda a prevenir el nivel de glucosa en la sangre que aumenta demasiado después de una comida. Reduce la velocidad a la que el sistema digestivo descompone los carbohidratos en glucosa. La acarbosa no se usa frecuentemente para tratar la diabetes tipo 2, ya que por lo general causa los efectos secundarios, tales como hinchazón, diarrea y meteorismo.
- 25 La nateglinida y repaglinida estimulan la liberación de insulina por el páncreas. No son usados comúnmente, pero pueden ser una opción si las comidas se comen a horas irregulares. Esto es debido a que sus efectos no duran mucho tiempo, pero son eficaces cuando se toma justo antes de una comida. La nateglinida y repaglinida puede causar efectos secundarios, tales como el aumento de peso y la hipoglucemia (bajo nivel de glucosa en sangre).
- 30 La patente GB 2434097 discute las propiedades de THCv. La patente describe estudios de unión al receptor que muestran que THCv es un antagonista neutral del receptor CB-1, tal como, las reivindicaciones de la patente que usan THCv para tratar afecciones que se benefician del antagonismo neutral del receptor CB-1. Tales afecciones incluyen la obesidad, esquizofrenia, epilepsia y obesidad asociada con la diabetes tipo 2 (un efecto sintomático de la diabetes tipo 2).
- 35 La solicitud US 2007/0099987 discute el uso del cannabinoide cannabidiol (CBD) en la prevención o tratamiento de la diabetes tipo 1 y/o insulinitis.
- 40 La solicitud WO 2009/007697 describe una formulación farmacéutica que comprende una mezcla de la relación de los cannabinoides THCv y CBD basado en la farmacología de los respectivos compuestos.
- 45 La solicitud WO 2009/093018 discute el uso de una combinación de CBD y THCv para manejar o tratar el síndrome metabólico o un grupo de trastornos que comúnmente ocurren juntos que incluyen: diabetes Tipo I o Tipo II, obesidad, dislipidemia, o enfermedad cardiovascular. Se describe que estas afecciones se manejan o tratan controlando los niveles de colesterol (un efecto CBD) y aumentando el gasto de energía en un sujeto (un efecto THCv).
- 50 La solicitud WO 2007/032962 describe una formulación intranasal que comprende los cannabinoides tricíclicos. Mientras que una formulación de THCv está prevista no existe ninguna descripción específica del uso de este compuesto para el tratamiento de un trastorno particular. Toda ejemplificación se relaciona específicamente con el uso de THC.
- 55 WO 2006/054057 enseña el uso de THCv como un antagonista del receptor CB1 para el tratamiento de la obesidad asociada con la diabetes de tipo II. El efecto técnico reivindicado es la reducción del apetito.
- 60 Claramente ninguno de los documentos anteriores enseña o sugiere que THCv se puede usar solo o en combinación para proteger a las células del islote pancreático y de ese modo mantener la función de la insulina. Este efecto protector permite una formulación que comprende o que consiste en THCv que se usa para tratar con una enfermedad modificando la manera (en oposición a proporcionar alivio sintomático tal como la reducción de peso o control de la glucosa en la sangre), enfermedades tales como la diabetes. Así, además de tratar la diabetes tipo 1 además es posible gestionar más eficazmente la diabetes tipo 2 y tratar pacientes pre-diabéticos para prevenir la aparición de la diabetes y otras afecciones metabólicas relacionadas.
- 65 Una cuestión fundamental al tratar seres humanos es la evaluación de la masa de célula  $\beta$  del islote y la función en la respuesta al tratamiento. Una limitación significativa de los ensayos de intervención en los seres humanos es que no existen métodos "estándar de oro" para medir directamente la masa de célula  $\beta$  *in vivo*. Técnicas de imagenología más

nuevas como la tomografía por emisión de positrones, imagimática por resonancia magnética, escintigrafía, o un enfoque de imágenes neurofuncional están experimentando desarrollo como métodos no invasivos de medición de la masa de célula  $\beta$  del islote.

5 Las pruebas metabólicas se han usado rutinariamente como marcadores indirectos, y los estudios han demostrado que la respuesta aguda de insulina a arginina, glucosa y secreción de insulina potenciada por glucosa e inducida por arginina se puede usar como pruebas para la estimación de la masa de célula  $\beta$  del islote. Un medio bien validado y práctico para cuantificar la secreción de insulina *in vivo* es la medición de los niveles de péptido C en condiciones estandarizadas, que tiene baja variabilidad y alta reproducibilidad, por lo que es un marcador bueno y fiable. De hecho, 10 la recomendación de un panel de expertos convocado por la Asociación Americana de la Diabetes fue que la respuesta de péptido C (CPR) es la medida más adecuada de la función y el punto final clínico de la intervención en ensayos clínicos humanos.

15 La diabetes tipo 2 se asocia con la resistencia a la insulina y reduce la secreción de insulina, lo que resulta en hiperglucemia. Esto puede conducir después a complicaciones diabéticas tales como retinopatía, neuropatía, nefropatía y enfermedad cardiovascular. Aunque la resistencia a la insulina puede estar presente con anterioridad en la progresión de la enfermedad, ahora se acepta generalmente que es el deterioro de la función secretora de insulina lo que conduce a la hiperglucemia.

20 Esta reducción en la secreción de insulina en la diabetes tipo 2 se debe tanto a la disfunción de la célula  $\beta$  del islote como a la muerte.

25 Las intervenciones que mantienen la función normal y protegen las células  $\beta$  del islote pancreático de la muerte son cruciales en el tratamiento de la diabetes tipo 2, de esta manera los niveles de glucosa en plasma en ayuno se pueden mantener dentro de o acercarse al intervalo normal (entre aproximadamente 3.6 y 5.8 mM, o 64.8 y 104.4 mg/dL). Los compuestos que se encuentran para proteger las células  $\beta$  del islote del fallo y aumento o prevención de la disminución de la masa de célula  $\beta$  del islote son cruciales en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

30 Un nivel de insulina en suero en ayuno de mayor de aproximadamente 60 pmol/L se considera evidencia de resistencia a la insulina. Por lo tanto mantener los niveles de insulina en ayuno en, o cerca de este nivel es deseable.

35 Una prueba de tolerancia a la glucosa (GTT) se usa frecuentemente para diagnosticar la diabetes. Un paciente en ayuno toma una dosis oral de 75 gramos de glucosa. Los niveles de glucosa en sangre se miden después durante la siguientes 2 horas. Después de 2 horas una glicemia menos de 7.8 mmol/L se considera normal, una glicemia de entre 7.8 a 11.0 mmol/dl se considera como intolerancia a la glucosa y una glicemia superior o igual a 11.1 mmol/dl (200 mg/dl) se considera que es diabetes mellitus.

40 La resistencia a insulina se mide frecuentemente usando la pinza euglucémica-hiperinsulinémica. Este es el estándar de oro para la investigación y cuantificación de la resistencia a insulina. Se mide la cantidad de glucosa necesaria para compensar un aumento del nivel de insulina sin causar hipoglicemia.

45 La insulina se infunde a 10-120 mU por  $m^2$  por minuto. La glucosa al 20% se infunde para mantener los niveles de azúcar en sangre entre 5 y 5.5 mmol/l. La velocidad de la infusión de glucosa se determina mediante la comprobación de los niveles de azúcar en sangre cada 5 a 10 minutos. Las infusiones de dosis baja de insulina son más útiles para evaluar la respuesta del hígado, mientras que las infusiones de dosis alta de insulina son útiles para evaluar la acción de la insulina periférica (es decir, músculo y grasa).

50 La velocidad de infusión de glucosa durante los últimos 30 minutos de la prueba determina la sensibilidad a la insulina. Si se requieren niveles altos (7.5 mg/min o superiores), el paciente es sensible a la insulina. Los niveles muy bajos (4.0 mg/min o inferiores) indican que el cuerpo es resistente a la acción de la insulina. Los niveles entre 4.0 y 7.5 mg/min no son definitivos y sugieren "intolerancia a la glucosa," un signo temprano de resistencia a la insulina.

55 Es un objetivo de la presente invención proporcionar un medio para proteger las células de los islotes pancreáticos. Al proporcionar dicha protección a los islotes, las afecciones que son causadas por daño o disfunción de los islotes, tal como la diabetes mellitus pueden tratarse en una etapa más temprana o puede emplearse una estrategia de tratamiento diferente.

60 Sin embargo, sorprendentemente se ha observado en un modelo de diabetes en roedor, que la THCV (antagonista neutro de CB1) es capaz de proteger las células productoras de insulina de los islotes pancreáticos y da lugar a una reducción de la insulina en ayunas indicativo de la mejoría de la resistencia a la insulina. La preservación de la célula del islote se observa como una característica muy deseable de un nuevo medicamento antidiabético.

Breve resumen de la descripción

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona el fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para su uso en la protección de las células de los islotes pancreáticos.

5 Preferentemente, las células de los islotes pancreáticos que deben protegerse son las células beta y la protección de las células de los islotes pancreáticos mantiene la producción de insulina a niveles que son capaces de controlar sustancialmente o mejorar el control de los niveles de glucosa en sangre en un paciente.

10 Preferentemente, la protección de las células de los islotes pancreáticos apoya el tratamiento de pacientes diabéticos o prediabéticos. Con mayor preferencia, el paciente tiene o está pre-dispuesto a la diabetes tipo 1. Alternativamente, el paciente tiene o está predispuesto a la diabetes tipo 2. Además el paciente que tiene o está predispuesto a la diabetes tipo 2 puede tener diabetes gestacional.

15 Los pacientes que sufren con diabetes tipo 2 durante el embarazo o su descendencia pueden estar predispuestos a desarrollar este tipo de diabetes, por lo tanto, el tratamiento de la diabetes gestacional puede ser una opción válida de tratamiento.

20 Cuando el paciente tiene o está predispuesto a la diabetes tipo 2, la THCV actúa como un tratamiento modificador de la enfermedad en lugar de simplemente un tratamiento sintomático. Particularmente, el tratamiento sintomático es el de reducir la obesidad.

En una modalidad, la THCV se usa en combinación con o uno o más medicamentos antidiabéticos adicionales y/o uno o más medicamentos contra la obesidad. Preferentemente, el medicamento antidiabético adicional es metformina o es de la clase de sulfonilureas de los fármacos antidiabéticos.

25 Otros medicamentos antidiabéticos que se pueden usar incluyen: glitazonas; gliptinas; agonistas de GLP-1; acarbosa; nateglinida, e inhibidores de SGLT-2. Otros medicamentos antidiabéticos están siendo desarrollados.

En una modalidad adicional, la THCV es un cannabinoide sintético o un fitocannabinoide aislado.

30 En una modalidad separada la THCV se presenta como un extracto de una planta de cannabis. Preferentemente, el extracto de una planta de cannabis es una sustancia farmacéutica botánica. Con mayor preferencia, el extracto está sustancialmente libre de los fitocannabinoides tetrahidrocannabinol (THC) y/o cannabidiol (CBD).

Un THCV BDS típico es como se describe en las Tablas 1.1 y 1.2 más abajo:

35 Tabla 1.1 Cantidad de Tetrahidrocannabivarina BDS en total e intervalo

THCV BDS	Cantidad (% p/p)	Intervalo (± 10%)	Intervalo (± 25%)	Intervalo (± 50%)
CBGV	0.15	0.14 - 0.17	0.11 - 0.19	0.07 - 0.23
CBNV	1.30	1.20 - 1.40	1.00 - 1.60	0.65 - 1.95
<b>THCV</b>	<b>64.49</b>	<b>58.04 - 70.94</b>	<b>48.37 - 80.61</b>	<b>32.25 - 96.74</b>
CBCV	0.65	0.59 - 0.72	0.49 - 0.81	0.33 - 0.98
THC-C4	0.82	0.74 - 0.90	0.62-1.03	0.41 - 1.23
CBN	0.15	0.14 - 0.17	0.11 - 0.19	0.07 - 0.23
THCVA	0.36	0.32 - 0.40	0.27 - 0.45	0.18 - 0.54
THC	13.43	12.09 - 14.77	10.07 - 16.79	7.72 - 20.15
Desconocidos	0.58	0.52 - 0.64	0.44 - 0.73	0.29 - 0.87
<b>Total de cannabinoides</b>	<b>81.93</b>			
<b>Total de no cannabinoides</b>	<b>18.07</b>			

60 La fracción total que contiene el fitocannabinoide de THCV BDS comprende aproximadamente 74-90% (p/p) del BDS total.

Tabla 1.2 Tetrahidrocannabinivarina BDS por porcentaje de cannabinoide

THCV BDS	Cantidad (% de cannabinoide total)
CBGV	0.18
CBNV	1.59
<b>THCV</b>	<b>78.71</b>
CBCV	0.79
THC-C4	1.00
CBN	0.18
THCVA	0.44
THC	16.39
Desconocidos	0.71

5

10

15

20

La cantidad del fitocannabinoide principal en la THCV BDS como un porcentaje de la fracción que contiene el fitocannabinoide es de aproximadamente 71-87% (p/p). La THCV BDS tiene también un cannabinoide secundario THC que está presente en aproximadamente 14.8-18% (p/p) de la fracción que contiene el fitocannabinoide.

25

La THCV está presente en una cantidad terapéuticamente aceptable, que puede ser, por ejemplo, entre 1 mg y 2000mg.

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

30

$$\text{HED} = \text{dosis animal (mg/kg)} \times \frac{K_m \text{ del animal}}{K_m \text{ humano}}$$

La  $K_m$  para un ratón es 3 y la  $K_m$  para un humano es 37.

35

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona el fitocannabinoide tetrahidrocannabinivarina (THCV) para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 1.

De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona el fitocannabinoide tetrahidrocannabinivarina (THCV) para su uso como un medicamento antidiabético oral.

40

De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona el fitocannabinoide tetrahidrocannabinivarina (THCV) para su uso como un agonista de GLP-1.

45

De acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso del fitocannabinoide tetrahidrocannabinivarina (THCV) en la fabricación de un medicamento para su uso en la protección de las células de los islotes pancreáticos.

50

De acuerdo con un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un paciente que necesita protección de las células de los islotes pancreáticos que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de tetrahidrocannabinivarina de fitocannabinoide (THCV).

Breve descripción de las figuras

Las modalidades de la invención se describen de aquí en adelante para referencia adicional de los dibujos que se acompañan, en los cuales:

55

La Figura 1 muestra una fotografía de la célula del islote pancreático teñida antes del tratamiento;

La Figura 2 muestra una fotografía de la célula del islote pancreático teñida en el ratón diabético tratado con el vehículo;

60

La Figura 3 muestra una fotografía de la célula del islote pancreático teñida en el ratón diabético tratado con AM251;

La Figura 4 muestra una fotografía de la célula del islote pancreático teñida en el ratón diabético tratado con CBD;

65

La igura 5 muestra una fotografía de la célula del islote pancreático teñida en el ratón diabético tratado con THCV;

La Figura 6 muestra el cambio de peso corporal de los animales durante el período de estudio;

La Figura 7 muestra la concentración de glucosa en sangre de los animales durante un período de 24 horas;

5 La Figura 8 muestra la masa de la célula beta del islote pancreático en los animales al final del período de estudio.

La Figura 9 muestra la concentración de glucosa en sangre de los animales en el día 0;

La Figura 10 muestra la concentración de glucosa en la sangre de los animales en el día 7;

10

La Figura 11 muestra la concentración de glucosa en la sangre de los animales en el día 14;

La Figura 12 muestra la concentración de glucosa en la sangre de los animales en el día 23;

15

La Figura 13 muestra el área bajo la curva después que los animales se sometieron a una prueba de tolerancia oral a la glucosa en el día 31;

La Figura 14 muestra el cambio medio de los valores iniciales de la concentración de insulina durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa en el grupo tratado con THCv en la visita 5;

20

La Figura 15 muestra el cambio medio de los valores iniciales de la concentración de glucosa en sangre durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa en el grupo tratado con THCv en la visita 5;

La Figura 16 muestra el cambio de los valores iniciales en la sensibilidad a la insulina HOMA2;

25

La Figura 17 muestra el cambio de los valores iniciales de la función de la célula beta HOMA2; y

La Figura 18 muestra el cambio de los valores iniciales en los niveles séricos medio del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1).

30

Descripción detallada

La invención se ilustra además a través de los siguientes Ejemplos.

35

El Ejemplo 1 se diseñó para examinar si el cannabidiol (CBD) y/o tetrahidrocannabivarina (THCV) son capaces de afectar la morfología de la célula del islote pancreático.

El Ejemplo 2 examinó el efecto de THCv en combinación con un medicamento antidiabético, ejemplificado por rosiglitazona.

40

El Ejemplo 3 demuestra el uso de THCv en un estudio clínico con el cual se demuestra por primera vez, el efecto del fitocannabinoide en el hombre.

45

**EJEMPLO 1:** Efecto de la tetrahidrocannabivarina (THCV) y el cannabidiol (CDB) sobre la morfología celular del islote y la función en ratones diabéticos

Materiales y Métodos

Los animales usados en este estudio eran ratones machos *db/db* que tenían de 7 a 8 semanas en el inicio del estudio. El ratón *db/db* es un modelo para la obesidad, diabetes y dislipidemia. Los ratones se obtuvieron de Charles River (Italia) y se alimentaron con la dieta número 1 para ratón y rata Beekay durante todo el estudio.

50

Los animales se pesaron y agruparon en 8 animales por grupo, 4 animales por jaula y se dosificaron como se describe en la Tabla 1.3 más abajo:

55

Tabla 1.3 Grupos de dosificación

60

65

GRUPO	Dosis
A	10 ml/kg vehículo
B	10 mg/kg THCv
C	10 mg/kg AM 251
D	10 mg/kg CBD
E	Mediciones de los valores iniciales

5  
10

Los fitocannabinoides CBD (10mg/kg) y THCv (10mg/kg) se probaron junto con AM 251 (10mg/kg) que se usó como un control positivo.

15

Al inicio del estudio los animales del Grupo E se sacrificaron y se tomó una muestra de sangre terminal. Adicionalmente cuatro de los páncreas de animales se muestrearon para la determinación del área de células  $\beta$ , tamaño de los islotes y la masa de células  $\beta$  por inmunoelectrotransferencia.

20

En el día 1 la dosificación se inició para los grupos A a D como se indicó anteriormente en la Tabla 1.1. Los animales se dosificaron diariamente a las 17:00.

Durante los 28 días de estudio los animales de cada grupo se pesaron y se tomaron muestras de sangre para la glucosa, insulina, triglicéridos, HDL y colesterol total.

25

En el día 25 del estudio, la composición corporal de los animales se midió usando el escaneo DEXA.

Al final del estudio, los animales se sacrificaron y se tomó una muestra de sangre terminal. Adicionalmente cuatro de los páncreas de animales se muestrearon para la determinación del área de células  $\beta$ , tamaño de los islotes y la masa de células  $\beta$  del islote por inmunoelectrotransferencia.

30

Los páncreas se tiñeron para la insulina y las células de los islotes pancreáticos se examinaron bajo un microscopio para determinar la cantidad de insulina en las células.

35

### Resultados

Los hallazgos histológicos indicaron que la THCv causó una mayor retención de la insulina en el islote pancreático que ambos AM251 y CBD. Este hallazgo sugiere que el fitocannabinoide es protector de la célula del islote.

40

La Figura 1 ilustra los islotes pancreáticos en el grupo sin tratar y las Figuras 2 a 5 ilustran las fotografías de las células del islote pancreático teñidas de los diferentes grupos de tratamiento. Como se puede observar en la Figura 5, los islotes en los animales tratados con THCv son mucho más oscuros que en los grupos tratados con CDB, AM251 y vehículo, lo que indica que estadísticamente hay más insulina presente en los islotes pancreáticos.

45

La Figura 6 muestra que los animales tratados con el CDB tuvieron un aumento en la ganancia de peso, sin embargo, el aumento de peso de los animales tratados con THCv y AM 251 fue similar a los controles y claramente la ingesta de alimentos fue ligeramente inferior.

50

La Figura 7 demuestra que la concentración de glucosa en sangre de los animales tratados con THCv fue más controlada durante un período de 24 horas. En efecto no hubo ningún período de hiperglucemia o hipoglucemia, que fuese indicativo de control estable de la glucosa en sangre.

55

La Figura 8 ilustra el análisis morfológico de que la masa de la célula beta pancreáticas fue mayor en los animales tratados con THCv que en los grupos tratados con vehículo y CDB y AM251.

### Conclusión

Los datos anteriores demuestran que la THCv es capaz de inducir la protección de la célula del islote en ratones diabéticos sin presentar una profunda reducción de la glucosa en sangre.

60

Este hallazgo es de real importancia y conduce a la conclusión de que el fitocannabinoide THCv es protector de la célula del islote y como tal una opción de tratamiento significativa para la diabetes.

65

**EJEMPLO 2:** Efecto de la tetrahidrocannabinol (THCv) y rosiglitazona en los niveles de glucosa plasmática en ratones diabéticos

## Materiales y Métodos

Los animales usados en este estudio eran ratones machos *db/db* que tenían de 7 a 8 semanas en el inicio del estudio. El ratón *db/db* es un modelo para la obesidad, diabetes y dislipidemia. Los ratones se obtuvieron de Charles River (Italia) y se alimentaron con la dieta número 1 para ratón y rata Beekay durante todo el estudio.

Los animales se pesaron y agruparon en 8 animales por grupo, 4 animales por jaula y se dosificaron como se describe en la Tabla 1.4 más abajo:

Tabla 1.4 Grupos de dosificación

GRUPO	Dosis
A	10 ml/kg vehículo
B	10 mg/kg THCv
C	10 mg/kg Rosiglitazona
d	10 mg/kg Sitagliptina
E	10 mg/kg THCv + 10 mg/kg Rosiglitazona

La sitagliptina es un fármaco antidiabético y se usó como control positivo.

En el día 1, la dosificación se inició para los grupos A a E como se indicó anteriormente en la Tabla 1.4. Los animales se dosificaron diariamente a las 17:00.

En periodos de tiempo establecidos: día 0, día 7, día 14, y día 23, a través del estudio, los animales de cada grupo se pesaron y se tomaron muestras de sangre para el análisis.

## Resultados

Las Figuras 9 a 12 ilustran el nivel de glucosa en sangre de los animales en cada grupo en los diferentes periodos de tiempo. Como se puede observar el nivel de glucosa en sangre disminuye durante el periodo de estudio en el grupo tratado con la combinación de THCv y rosiglitazona y datos estadísticamente significativos se obtienen para este grupo en todos los intervalos de tiempo.

La Figura 13 demuestra el área bajo la curva durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa en el día 31. Estos datos muestran que usando la prueba de comparación múltiple de Bonferroni, se mostró que era significativo el vehículo frente a la combinación de rosiglitazona y THCv.

## Conclusión

La combinación de THCv con medicamentos antidiabéticos produce una reducción significativa de la glucosa en sangre. Esta capacidad de THCv para reducir el nivel de glucosa en sangre en animales diabéticos proporciona evidencia adicional para su uso ya sea solo o en combinación con otros fármacos antidiabéticos en el tratamiento de la diabetes.

**EJEMPLO 3:** Un estudio piloto, aleatorio, doble ciegas, controlado con placebo, y de grupo paralelo de relación 1:1 y 20:1 de CDB: THCv formulado más CDB y THCv solos en el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con diabetes tipo 2

El objetivo de este estudio piloto fue evaluar el tratamiento de la dislipemia en sujetos con diabetes tipo 2 que fallaron para alcanzar el control satisfactorio de los lípidos con los tratamientos actuales.

## Materiales y Métodos

Hubo cuatro ramas en este estudio, además de un comparador placebo. Estos fueron una relación 1:1 y 20:1 de CBD:THCv, CBD sólo y THCv sólo. Se realizó la evaluación del impacto de cada tratamiento de diferentes parámetros. Las mediciones se tomaron de la lipoproteína de alta densidad (HDL) del colesterol, colesterol total, lipoproteína de baja densidad (LDL) del colesterol, relación HDL / LDL, triglicéridos séricos, marcadores de (Apo A & Apo B) y determinación de la relación ApoA/Apo B.

Otras medidas que incluyen: parámetros lipídicos; control de la glucosa (glucosa plasmática en ayunas, tolerancia a la

5 glucosa, fructosamina sérica, hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) (sangre entera)); sensibilidad a la insulina (resistencia a la insulina); índice de peso corporal & masa corporal (BMI); distribución del tejido adiposo (% del contenido de grasa corporal total, circunferencia de la cintura, circunferencia del cuello, relación cintura-cadera, adiposidad visceral, contenido de triglicéridos hepáticos); y la escala de calificación numérica de 11 puntos para el apetito (0-10 NRS).

10 La seguridad y tolerabilidad de los compuestos de ensayo en comparación con el placebo se evaluaron además y se registraron las mediciones para: eventos adversos (AE); signos vitales; inventario de depresión de Beck (BDI); Electrocardiograma (ECG).

15 Evaluaciones de laboratorio incluyeron; examen físico; marcadores de la función vascular; marcadores de la función de los adipocitos incluyendo leptina y adiponectina; marcadores de la inflamación incluyendo citocinas; concentración de la proteína de unión al retinol (RBP4); concentración de la orexina tipo A (orexina A); concentraciones de la hormona de señalización del intestino (péptido inhibidor gástrico (GIP), péptido similar a glucagón -1 (GLP-1), grelina); cuerpos cetónicos; y niveles plasmáticos de endocannabinoides.

El cuerpo de los datos recogidos para el estudio fue considerablemente grande y como tal sólo los datos representativos se presentan dentro de este ejemplo.

20 El estudio se llevó a cabo durante 15-19 semanas (1-5 semanas de línea de valores iniciales y 13 semanas de período de tratamiento y 1 semana de seguimiento), y fue un estudio piloto, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, de grupo paralelo que evaluó los compuestos de prueba sobre los parámetros lipídicos en sujetos con diabetes tipo 2.

25 Todos los sujetos recibieron medicación ya sea de metformina o una sulfonilurea aunque fallaron con su medicación actual para alcanzar el control satisfactorio de lípido y/o glucosa.

30 Los sujetos elegibles entraron en el estudio en una visita de tamizaje (visita 1, día -35 a -7) e iniciaron un período de valores iniciales de siete a treinta y cinco (7-35) días, antes de regresar para una visita de aleatorización (visita 2, Día 1).

A discreción del investigador (basado en los sujetos individuales), la visita de tamizaje (visita 1) se pudo dividir en dos visitas separadas (visitas: 1 A y visita 1 B), para permitir un período de lavado de 21 días de medicamentos prohibidos antes del muestreo de sangre para la elegibilidad.

35 Los sujetos regresaron para una visita de valores iniciales (visita 2, Día 1, visita de valores iniciales) donde los sujetos elegibles se aleatorizaron en grupos de tratamiento.

40 Visitas adicionales del estudio se llevaron a cabo al final de la semana 4 del tratamiento (visita 3, día 29), y de nuevo al final del tratamiento en la semana 13 (visita 5, día 92). Se le solicitaron a los sujetos mantener la ayuna durante la noche antes de la visitas 1 (o 1 B), 2 y 5 (mínimo 8 horas). Una evaluación telefónica también se realizó en el día 57 (visita 4) en la semana 14 (visita 6, día 99) para el seguimiento de la seguridad.

45 El uso de medicamentos para diabéticos y dislipidémicos (donde sea aplicable), y los datos de la visita del apetito NRS se recogerán diariamente durante el período de tratamiento usando el diario de estudio.

Al tratarse de un estudio piloto, no se requirió del cálculo formal del tamaño de muestra. Cada grupo de tratamiento consistió en 10 sujetos . Hubo cinco grupos de tratamiento de relación 1:1 y 20:1 de CBD:THCV, más CBD sólo y THC sólo y placebo.

50 Hubo cinco ramas para el estudio, que fueron como sigue:

Grupo de tratamiento	Artículo de prueba
1	5 mg CBD / 5 mg THC dos veces al día (1:1)
2	100 mg CBD / 5 mg THC dos veces al día (20:1)
3	100 mg CBD dos veces al día
4	5 mg THC dos veces al día
5	Placebo dos veces al día

Resultados

65 Las Figuras 14 y 15 demuestran la concentración media en sangre de insulina y glucosa en los sujetos de prueba

tratados con THCv durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa en comparación con placebo al final del período de tratamiento (visita 5).

5 Como puede observarse en la Figura 14, la concentración de insulina en el grupo tratado con THCv aumenta durante la primera hora y después se reduce hasta el mismo nivel que el placebo después de 2 horas.

La Figura 15 demuestra que este aumento de la insulina tiene el efecto de reducir rápidamente el nivel de glucosa en la sangre en comparación con el placebo.

10 Las Figuras 16 y 17 demuestran los datos para todos los grupos de tratamiento usando cálculos de los datos HOMA2. Este es un algoritmo computarizado que proporciona datos para las evaluaciones del modelo de homeostasis a través de un cálculo de las concentraciones de insulina y glucosa.

15 La Figura 16 muestra el cambio medio de los valores iniciales de la sensibilidad a la insulina del sujeto al final del período de estudio. Como puede observarse el grupo tratado con el THCv tuvo una sensibilidad aumentada a la insulina. Como la diabetes tipo 2 se asocia con la secreción reducida de insulina, que resulta en la hiperglucemia, estos datos apoyan el hallazgo en el Ejemplo 1 de que THCv es protectora de las células beta.

20 La Figura 17 muestra el cambio medio de los valores iniciales de la función de la célula beta de los sujetos al final del período de estudio. Como puede observarse en el grupo tratado con THCv tuvo una función de la célula beta muy aumentada en comparación con los otros grupos. Este resultado fue estadísticamente significativo y también apoya las conclusiones del Ejemplo 1 de que la THCv es protectora de la célula beta.

25 La Figura 18 muestra el cambio de los valores iniciales en los niveles séricos medio del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). GLP-1 es una hormona antihiperoglucémica potente, que induce la estimulación dependiente de glucosa de la secreción de insulina, mientras que suprime la secreción del glucagón.

30 Tal acción dependiente de glucosa es particularmente atractiva debido a que, cuando la concentración de glucosa plasmática está en el intervalo normal en ayuna, la GLP-1 no estimula más la insulina para causar hipoglucemia.

35 GLP-1 parece restaurar la sensibilidad a la glucosa de las células  $\beta$  pancreáticas, se conoce además que inhibe la apoptosis de la célula  $\beta$  pancreática y estimula la proliferación y diferenciación de las células  $\beta$  secretoras de insulina. Además, la GLP-1 inhibe la secreción gástrica y la motilidad. Esto retarda y prolonga la absorción de carbohidratos y contribuye a un efecto de saciedad.

Agonistas de GLP-1 son una clase de medicamentos antidiabéticos, la mayoría de los cuales están en forma de formulaciones inyectables.

40 Los datos mostrados en la Figura 18 demuestran, sorprendentemente, que una dosis oral de THCv es capaz de actuar como un agonista de GLP-1. El grupo tratado con THCv mostró el mayor aumento en GLP-1 lo que sugiere que este compuesto está actuando como un agonista de GLP -1.

#### Conclusión

45 Los datos presentados en este Ejemplo demuestran que THCv es un medicamento altamente útil para usar en la protección de las células de los islotes pancreáticos. Se demuestra además, que el compuesto es capaz de usarse eficazmente como una preparación oral; esto de por sí solo es de gran importancia debido a que muchos medicamentos antidiabéticos están en forma inyectable.

50 Además en este estudio, THCv se usó en pacientes que estaban tomando su medicación actual ya sea de metformina o sulfonilurea que apoya también la conclusión del Ejemplo 2 de que THCv es eficaz cuando se usa en combinación con otro medicamento antidiabético.

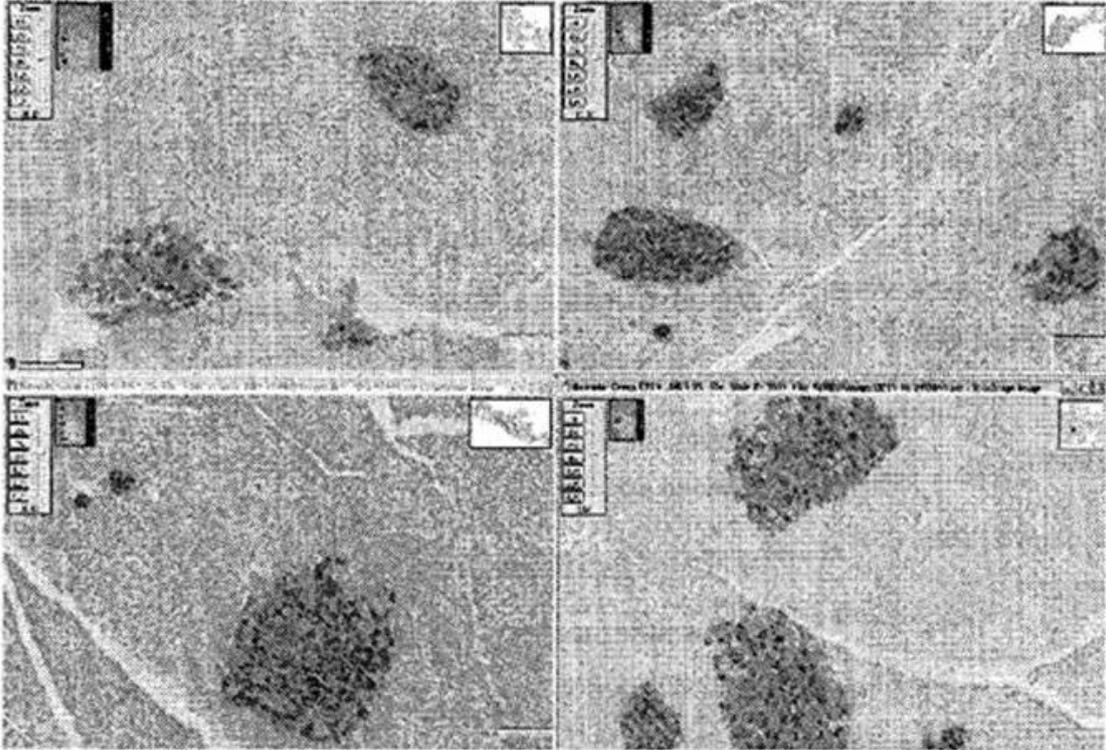
55

REIVINDICACIONES

- 5 1. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para usar en la protección de las células de los islotes pancreáticos en el tratamiento de pacientes diabéticos o prediabéticos.
2. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las células de los islotes pancreáticos que se protegen son las células beta.
- 10 3. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para usar de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la protección de las células de los islotes pancreáticos mantiene la producción de insulina a niveles que son capaces de controlar sustancialmente o mejorar el control de los niveles de glucosa en sangre en un paciente.
- 15 4. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el paciente tiene o está predispuesto a la diabetes tipo 1.
- 20 5. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el paciente tiene o está predispuesto a la diabetes tipo 2.
- 25 6. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el paciente tiene o está pre-dispuesto a la diabetes gestacional.
7. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para uso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, que es un tratamiento modificador de la enfermedad a diferencia de un tratamiento sintomático.
- 30 8. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el tratamiento sintomático es la obesidad.
- 35 9. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en combinación con uno o más medicamento antidiabético adicional y o medicamentos antiobesidad.
- 40 10. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para usar de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el medicamento antidiabético adicional es la metformina.
- 45 11. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para usar de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el medicamento antidiabético adicional es de la clase de fármacos antidiabéticos, la sulfonilurea.
- 50 12. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCVA) para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el THCV es un cannabinoide sintético o un fitocannabinoide aislado.
- 55 13. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el THCV está presente como un extracto de una planta de cannabis.
14. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para usar de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el extracto de una planta de cannabis es una sustancia botánica farmacéutica.
15. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para usar de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, que está sustancialmente libre de los fitocannabinoides tetrahidrocannabinol (THC) y/o cannabidiol (CBD).
16. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la dosis terapéuticamente eficaz de THCV está entre 1 y 2000 mg.
17. El fitocannabinoide tetrahidrocannabivarina (THCV) para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la THCV se presenta como una preparación oral.

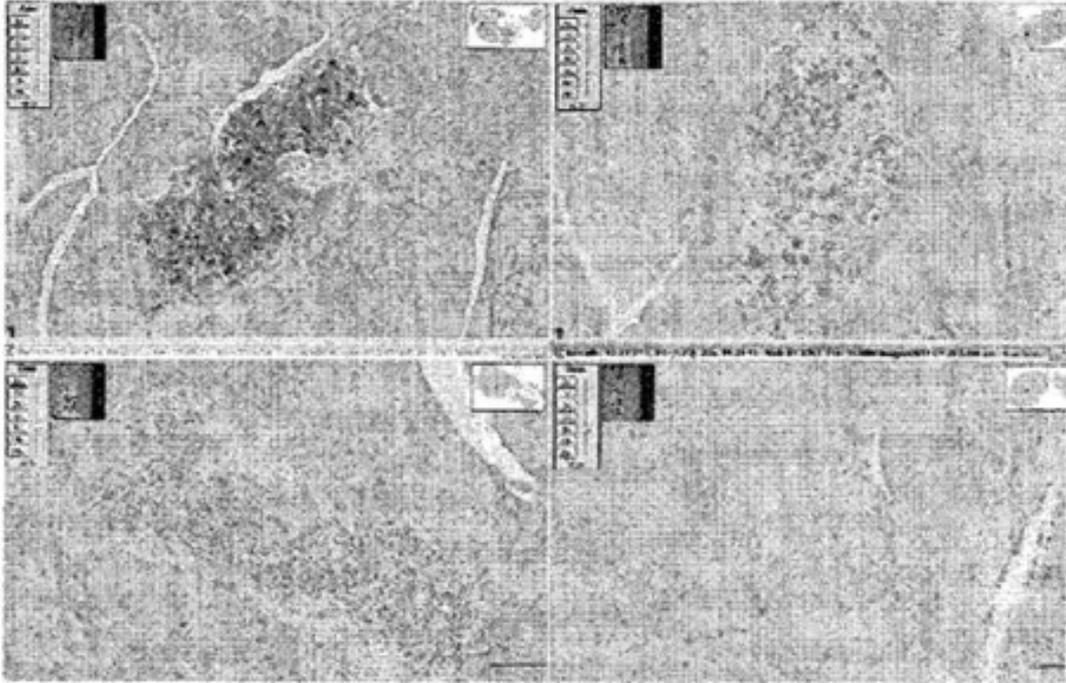
Figura 1.

Fotografía de la célula del islote pancreático teñida antes del tratamiento.



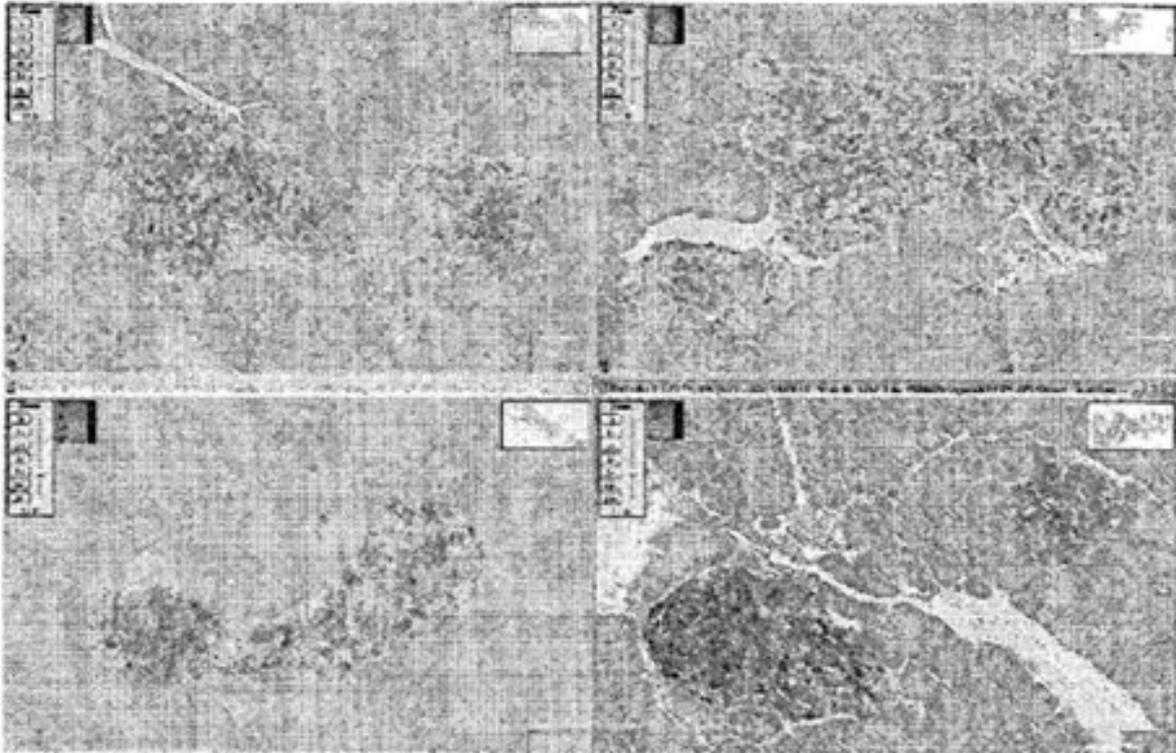
**Figura 2.**

**Fotografía de la célula del islote pancreático teñida en el ratón diabético tratado con el vehículo.**



**Figura 3.**

**Fotografía de la célula del islote pancreático teñida en el ratón diabético tratado con AM251**



**Figura 4.**

**Fotografía de la célula del islote pancreático teñida en el ratón diabético tratado con CBD.**



**Figura 5.**

**Fotografía de la célula del islote pancreático teñida en el ratón diabético tratado con THCV.**

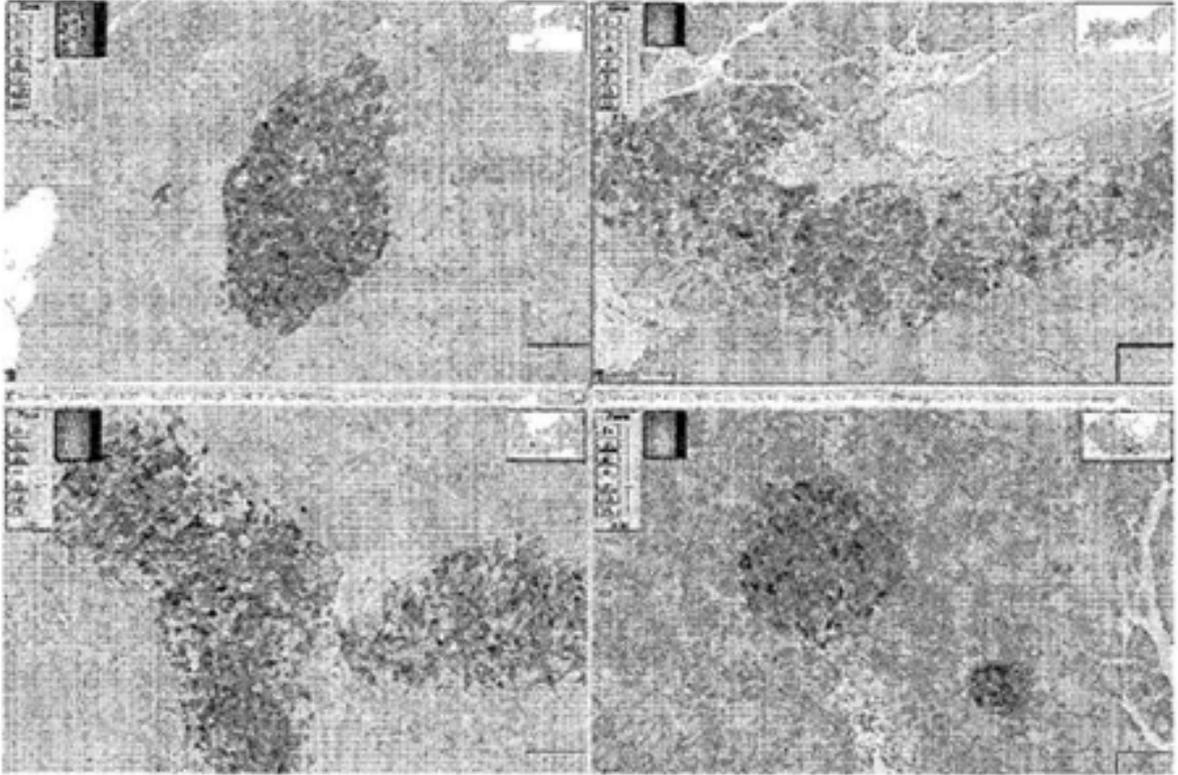


Figura 6.

Cambio del peso corporal de los animales durante el período de estudio

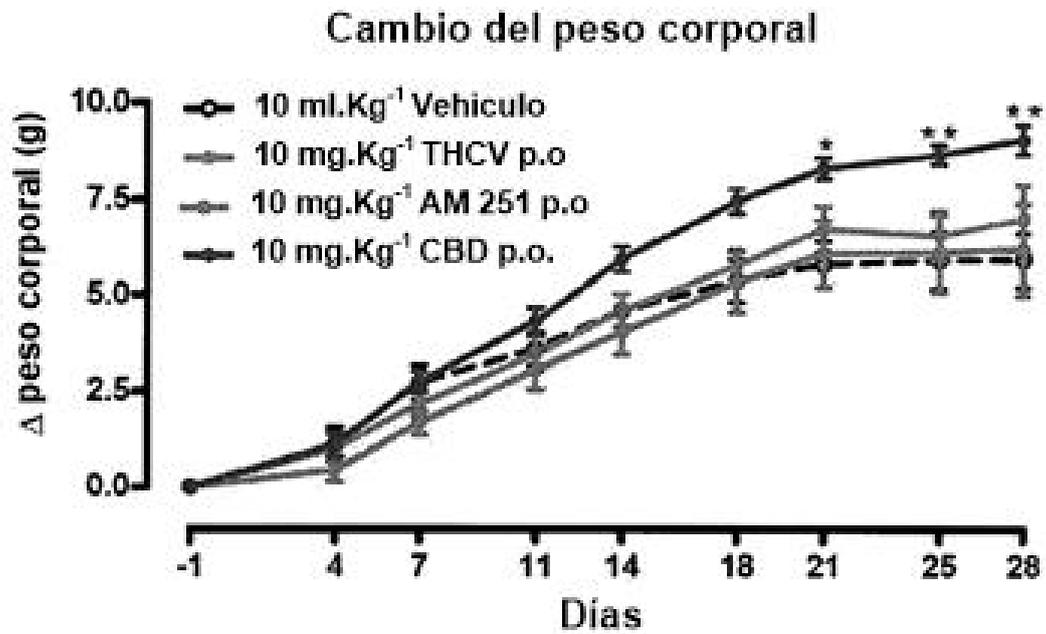


Figura 7.

Concentración de glucosa en sangre durante un período de 24 horas

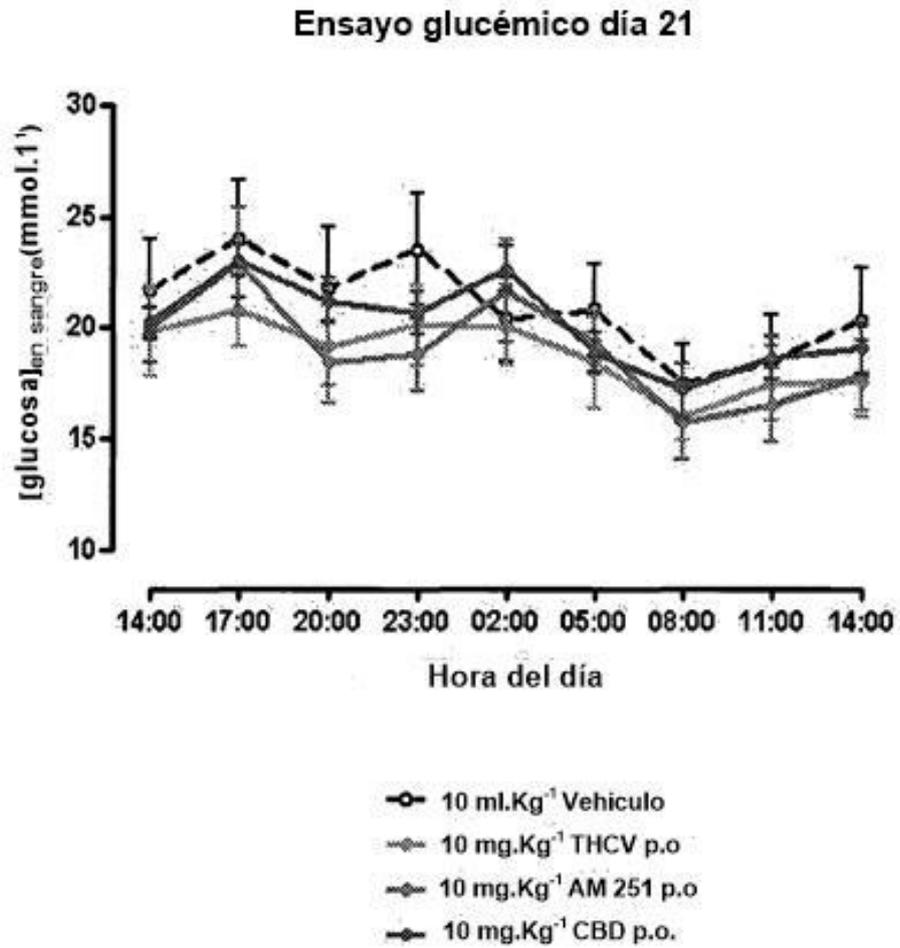


Figura 8.

Masa de célula beta del islote pancreático en los animales al final del periodo de estudio.

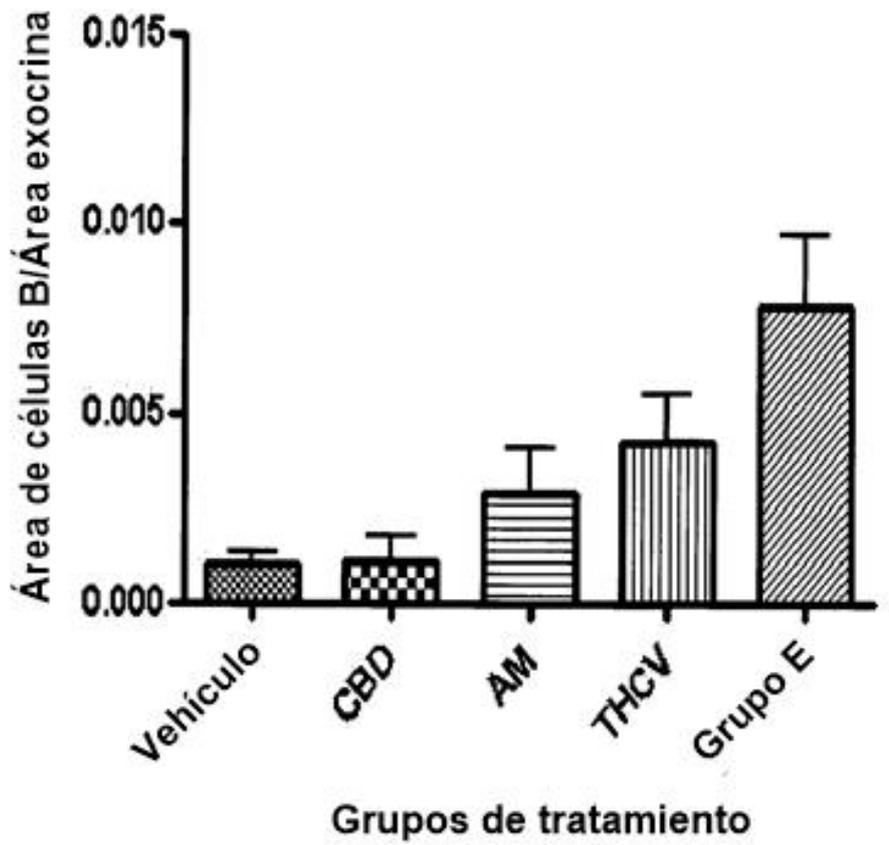


Figura 9.

Concentración de glucosa en sangre en el día 0

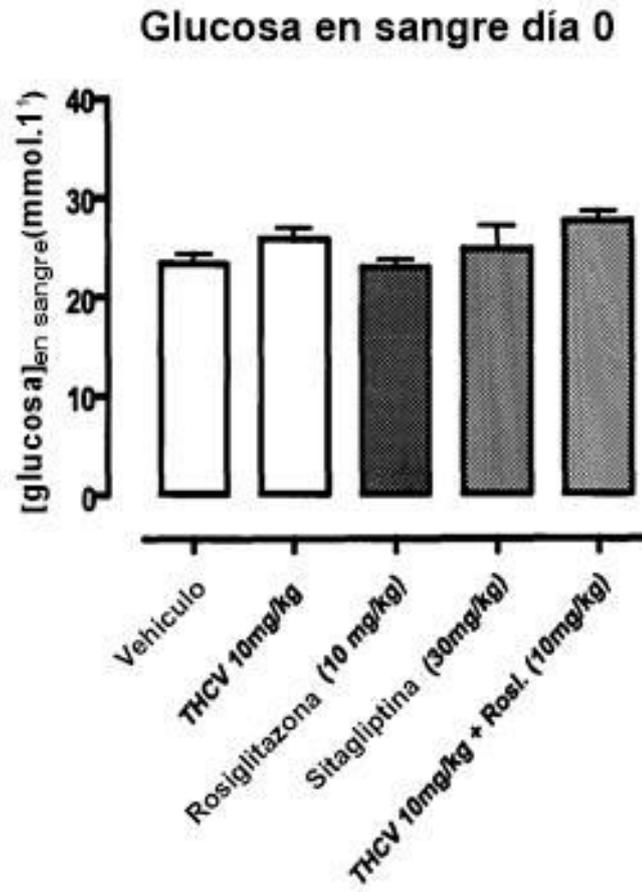


Figura 10.

Concentración de glucosa en sangre en el día 7

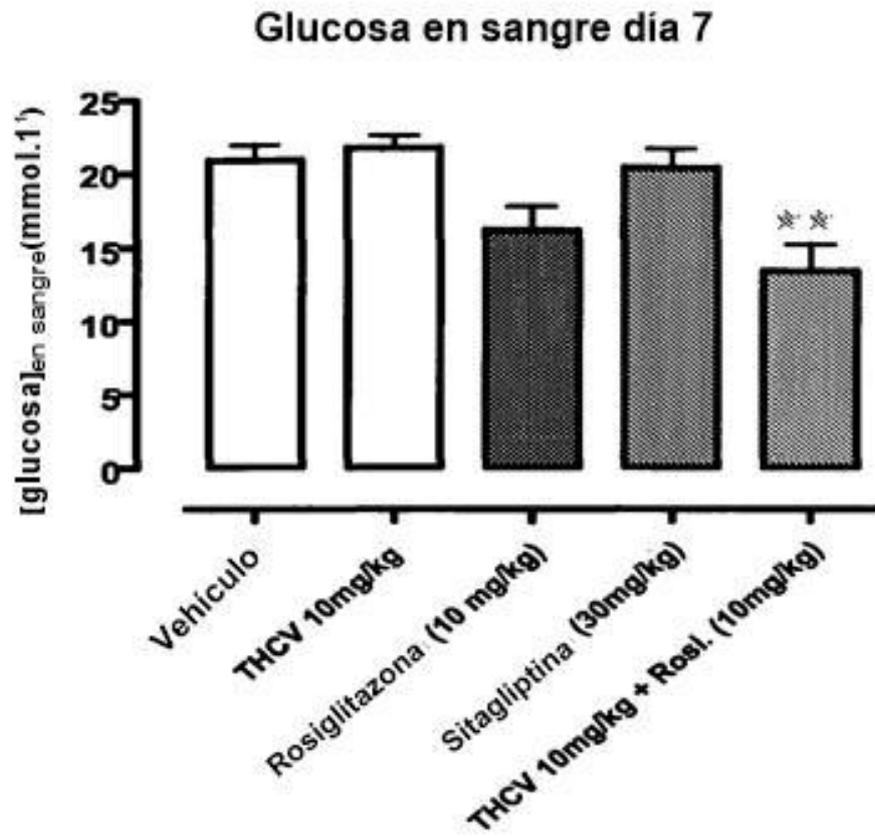


Figura 11.

Concentración de glucosa en sangre en el día 14

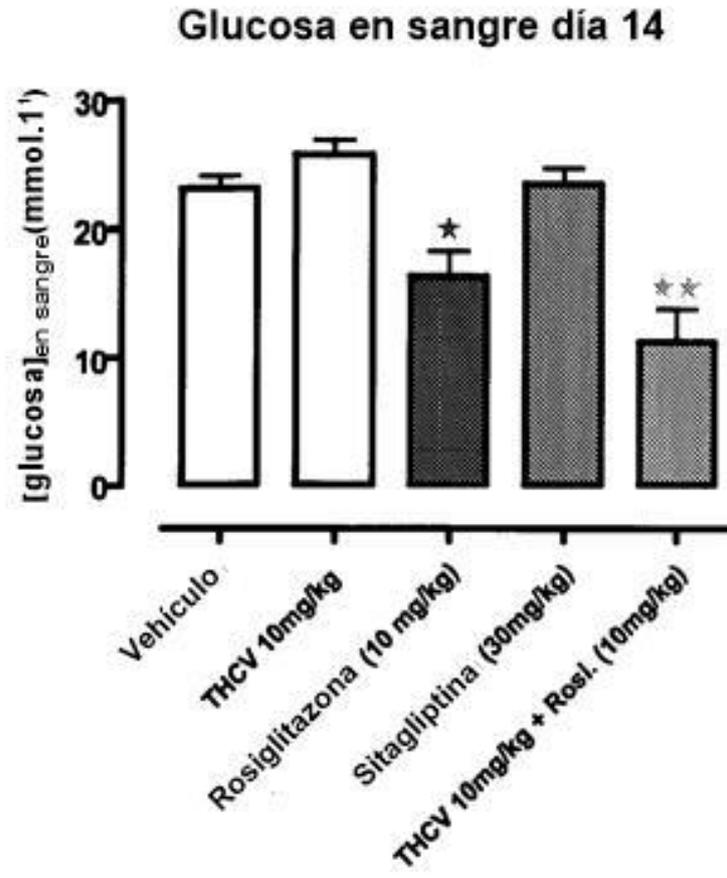


Figura 12.

Glucosa en sangre en el día 23.

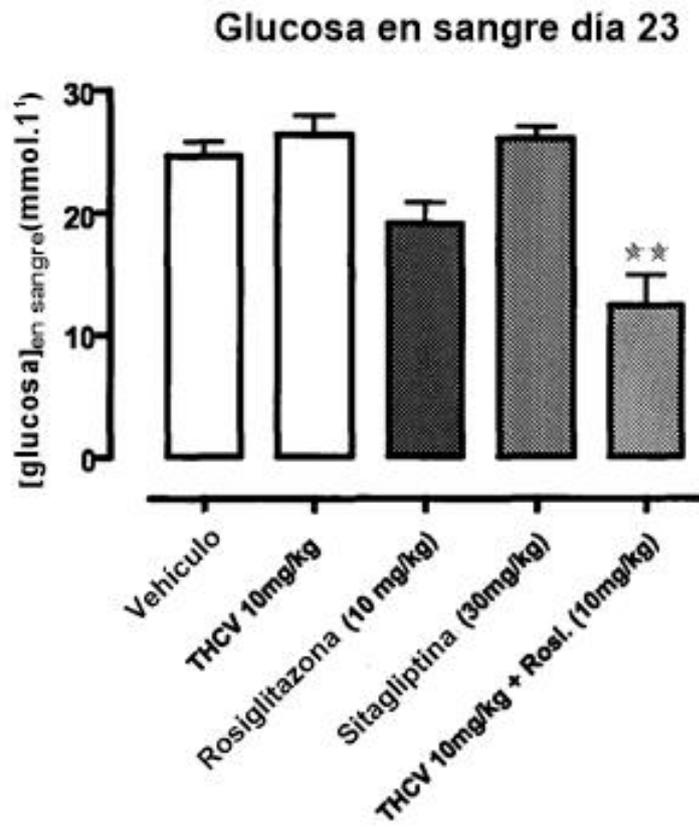
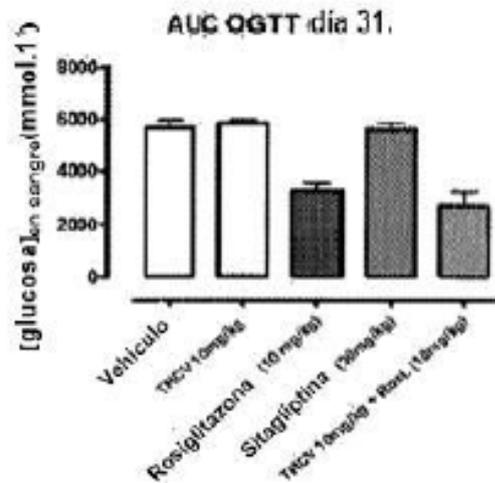


Figura 13.

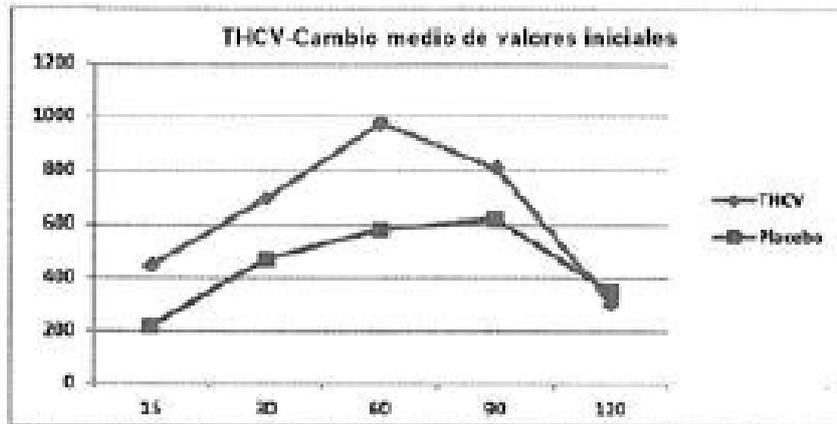
Concentración de glucosa en sangre durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa- área bajo la curva



Prueba de comparación múltiple de Bonferroni	Dif. media	t	Significación? P <0.05?	sumario
Vehículo vs THCv 10 mg/kg	-156.6	0.3226	No	ns
Vehículo vs Rosiglitazona (10 mg/kg)	2434	5.190	Si	***
Vehículo vs sitagliptina (30 mg/kg)	45.23	0.09317	No	ns
Vehículo vs THCv 10 mg/kg + Rosi, (10 mg/kg)	2950	6.290	Si	***
Rosiglitazona (10 mg/kg) vs THCv 10 mg/kg + Rosi (10 mg/kg)	516.0	1.100	No	ns

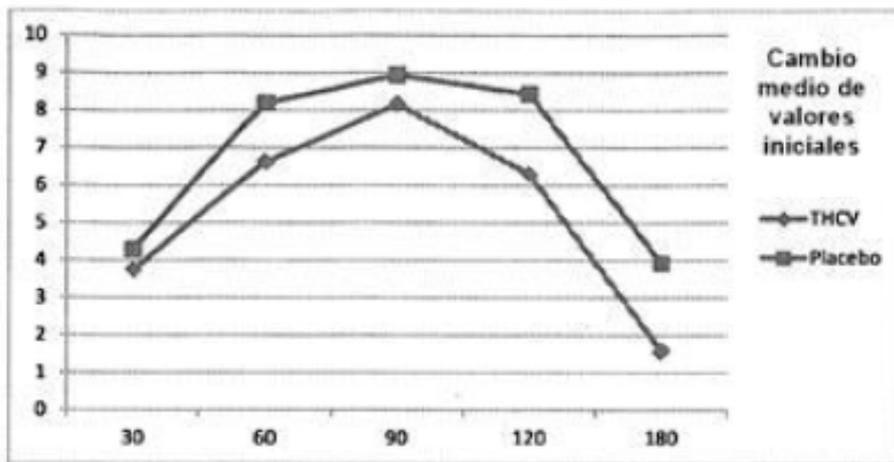
**Figura 14.**

**Cambio medio de valores iniciales de la concentración de insulina durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa en el grupo tratado con THCv en la Visita 5**



**Figura 15.**

**Cambio medio de valores iniciales de la concentración de glucosa en sangre durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa en el grupo tratado con THCv en la Visita 5**



**Figura 16.**

Cambio de valores iniciales en la Sensibilidad a Insulina HOMA2

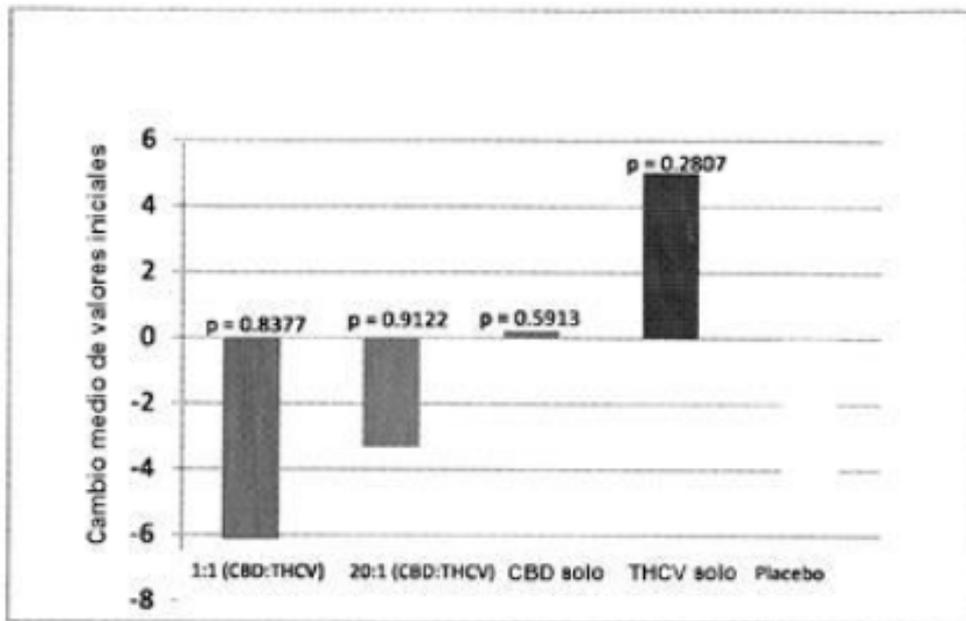


Figura 17.

Cambio de valores iniciales en la función de la célula Beta HOMA2.

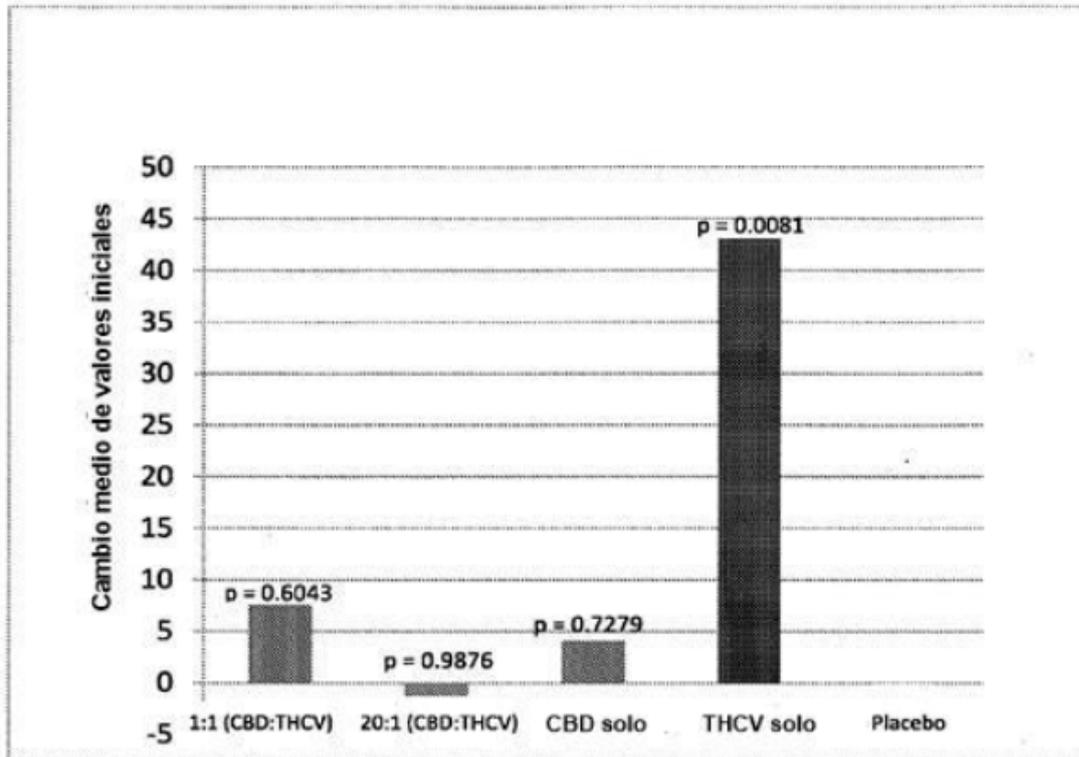


Figura 18.  
 Cambio de valores iniciales en los niveles medios de Péptido sérico similar al  
 Glucagón tipo I (GLP-1) (pg/mL)

