

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 399**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/185** (2006.01)  
**A61K 31/352** (2006.01)  
**A61K 31/05** (2006.01)  
**A61K 31/353** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2014 PCT/GB2014/051889**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14202990**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2014 E 14732614 (4)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 3010498**

54 Título: **Combinación de cbd y cbg en el tratamiento del carcinoma de ovario**

30 Prioridad:

**19.06.2013 GB 201310910**  
**10.04.2014 GB 201406473**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.12.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JAVID, FARIDEH;**  
**DUNCAN, MARNIE y**  
**STOTT, COLIN**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 797 399 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

Combinación de cbd y cbg en el tratamiento del carcinoma de ovario.

5 La presente invención se refiere a la combinación del cannabidiol (CBD) y el cannabigerol (CBG) para usar en el tratamiento del cáncer de ovario, en donde el CBD y/o el CBG están en una forma aislada o pura.

Antecedentes de la invención

10 Los cánceres de ovario surgen debido a la división incontrolable de células anormales en el ovario. El tumor resultante puede ser benigno o maligno. Los tumores benignos no se diseminan a otras partes del cuerpo, sin embargo, los tumores malignos a menudo lo hacen. Los tumores cancerosos pueden diseminarse a estructuras cercanas, como el útero o las trompas de Falopio, y si el cáncer permanece sin ser detectado o tratado, las células malignas se diseminarán más entonces al intestino, el hígado o los pulmones.

15 El cáncer de ovario es una de las principales causas de muerte por cáncer en las mujeres. Adicionalmente, es el tipo de cáncer ginecológico más común. Aunque hay una incidencia relativamente baja de este tipo de cáncer, el cáncer de ovario tiene una alta relación de mortalidad, con una supervivencia general a 5 años de menos del 30 %.

20 El cáncer de ovario afecta a más de 6500 mujeres en el Reino Unido cada año. Este es el quinto cáncer más común entre las mujeres después del cáncer de mama, el cáncer de intestino, el cáncer de pulmón y el cáncer de útero (matriz).

25 El cáncer de ovario a menudo se diagnostica en una etapa tardía ya que los síntomas, como la hinchazón persistente, el dolor en la pelvis y la parte inferior del estómago y la dificultad para comer son similares a los de otras afecciones.

Debido a que el cáncer de ovario a menudo se diagnostica en una etapa avanzada (3 o 4) cuando se ha diseminado a otras partes del abdomen. El cáncer avanzado puede no ser curable. El objetivo del tratamiento es poner el tumor en remisión para que se reduzca o desaparezca.

30 La cirugía puede usarse para eliminar la mayor cantidad posible de cáncer, además la quimioterapia o la radioterapia pueden usarse para reducir los síntomas como el dolor, mediante la reducción del cáncer.

35 La quimioterapia implica usar fármacos citotóxicos para matar las células cancerosas. Se administra a menudo para el cáncer de ovario después de la cirugía. En algunos casos, se puede administrar antes de la cirugía, ya que puede ayudar a reducir el tumor y facilitar su eliminación.

En la quimioterapia pueden usarse varios fármacos diferentes. A menudo, se administra una combinación. El tratamiento más común para el cáncer de ovario es el carboplatino, que se usa solo o en combinación con otro fármaco, el paclitaxel.

40 Durante el curso de la quimioterapia, diferentes pruebas pueden monitorear cómo el cáncer de ovario está respondiendo al tratamiento. El nivel de CA125 en la sangre de una paciente con cáncer de ovario puede aumentar y las pruebas en sangre pueden usarse para ver si el nivel de este químico está disminuyendo. Además, el tumor puede ser visible en una tomografía computarizada o una ecografía, las exploraciones repetidas pueden usarse para ver si se ha reducido.

45 Los principales efectos secundarios de la quimioterapia son causados por su influencia en las células normales y sanas, como las células inmunes. Los efectos secundarios incluyen: infecciones; pérdida de apetito, náuseas y vómitos, cansancio, pérdida de cabello y llagas bucales.

50 En la actualidad, existen opciones de tratamiento inadecuadas para el manejo del cáncer de ovario y, por lo tanto, se necesitan desarrollar nuevos enfoques para el tratamiento de esta enfermedad.

Sorprendentemente, el solicitante ha descubierto que ciertos fitocannabinoides son capaces de producir la apoptosis de las células de carcinoma de ovario. Adicionalmente, las combinaciones de fitocannabinoides son capaces de reducir significativamente la viabilidad de las células de cáncer de ovario.

55 Antecedentes de la técnica

El documento WO 2008/144475 describe el uso de cannabinoides en el tratamiento de varios tipos de cáncer, en particular el glioma y el cáncer de mama.

60 Torres describe que el cáncer de ovario puede tratarse con CBD.

En el documento EP 2044935 se describe una composición que contiene cannabinoides no psicotrópicos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en las que se pueden incluir a los cánceres gastrointestinales.

65

El documento GB2478595 y el documento WO2013/038157 describen el uso de varios cannabinoides en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de próstata y el glioma.

Schindl y *otros* describen la expresión de la proteína Id-1 en los tumores ováricos epiteliales.

Breve resumen de la descripción

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una combinación del cannabidiol (CBD) y del cannabigerol (CBG) para usar en el tratamiento del cáncer de ovario, en donde el CBD y/o el CBG están en una forma aislada o pura.

En esta descripción, se usan los siguientes términos y se pretende que tengan los siguientes significados/definiciones:

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

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

Los "fitocannabinoides" son cannabinoides que se originan en la naturaleza y se pueden encontrar en la planta de cannabis. Los fitocannabinoides pueden estar presentes en un extracto que incluye una sustancia farmacológica botánica, aislada o reproducida sintéticamente.

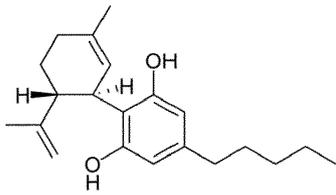
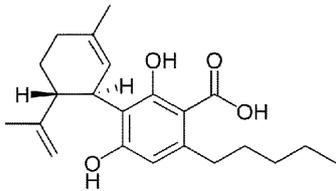
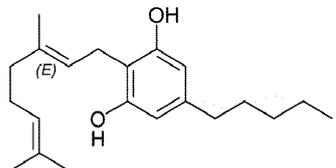
Los "sinto-cannabinoides" son aquellos compuestos capaces de interactuar con los receptores de cannabinoides (CB1 y/o CB2), pero no se encuentran de forma endógena o en la planta de cannabis. Los ejemplos incluyen al WIN 55212 y al SR141716 (rimonabant).

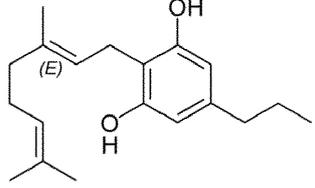
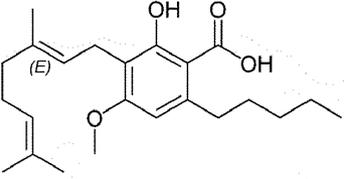
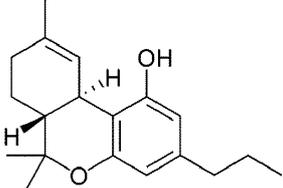
Un "fitocannabinoides aislado" es uno que se ha extraído a partir de la planta de cannabis y se ha purificado hasta tal punto que se han eliminado todos los componentes adicionales, tales como los cannabinoides menores y secundarios y la fracción no cannabinoide.

Un "cannabinoides sintético" es uno que se ha producido por síntesis química, este término incluye un fitocannabinoides aislado y modificado, por ejemplo, formando de esta manera, una sal farmacéuticamente aceptable.

Una "sustancia farmacológica botánica" o "BDS" se define en la Guía de Productos de la Guía para la Industria Farmacéutica Botánica, junio del 2004, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU., Centro para la Administración de Alimentos y Fármacos para la Evaluación de Fármacos e Investigación como: "Un fármaco derivado de una o más plantas, algas, u hongos microscópicos. Se prepara a partir de materias primas botánicas mediante uno o más de los siguientes procesos: pulverización, decocción, expresión, extracción acuosa, extracción etanólica u otros procesos similares." Una sustancia farmacológica botánica no incluye una sustancia altamente purificada o químicamente modificada derivada de fuentes naturales. Por lo tanto, en el caso del cannabis, el BDS derivado de las plantas de cannabis no incluye cannabinoides de grado farmacéutico altamente purificados

La estructura de los fitocannabinoides, CBD, CBDA, CBG, CBGA, CBGV y THCV se muestra más abajo:

CBD	Cannabidiol	
CBDA	Ácido cannabidiólico	
CBG	Cannabigerol	

CBGV	Variante del propil cannabigerol	
CBGA	Ácido cannabigerólico	
THCV	Tetrahidrocannabivarina	

Descripción detallada

El ejemplo de más abajo demuestra los efectos de diferentes fitocannabinoides en el crecimiento de las células del carcinoma de ovario.

5

Además, el Ejemplo 2 demuestra el efecto de las combinaciones de los fitocannabinoides.

Ejemplo 1: efecto de los fitocannabinoides en las células del carcinoma de ovario

10

Materiales y métodos

Una línea celular de carcinoma de ovario, la A2780 se cultivó y se mantuvo en el medio RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino al 10 % a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5%. Las células se sembraron en placas de cultivo de 96 pocillos a una densidad de 1x10<sup>4</sup> células/pocillo y se dejaron adherir durante 24 horas a 37 °C.

15

Las células se privaron de suero al 1 % durante la noche, luego se trataron con varias concentraciones de diferentes fitocannabinoides (1 nm-100 mM) por varios periodos de incubación.

20

Los diferentes fitocannabinoides probados fueron: cannabidiol (CBD); ácido cannabidiólico (CBDA); cannabigerol (CBG); ácido cannabigerólico (CBGA); variante del propil cannabigerol (CBGV); y tetrahidrocannabivarina (THCV).

Se realizó un ensayo de viabilidad celular, MTT, siguiendo cuatro tiempos de incubación diferentes de 24 horas, 48 horas, 72 horas y 96 horas.

25

El sobrenadante se eliminó y se añadió MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) durante 4 horas. La capacidad de las células para formar cristales de formazán mediante la activación de la respiración mitocondrial se determinó, después de disolver los cristales en DMSO, mediante el uso de un lector de microplacas.

30

La citotoxicidad se expresó como un porcentaje relativo de la absorbancia medida a 540 nm en las células control y las tratadas con fármaco. Los valores de CI50 también se calcularon.

En todos los experimentos, los datos se presentaron como la media y se analizaron mediante el uso del ANOVA seguido de la prueba t de Dunnet; n=4.

35

Resultados

La Tabla 1, más abajo, describe los valores de CI50 para los diferentes fitocannabinoides usados en el estudio en los cuatro puntos de tiempo diferentes.

Tabla 1: Valores de CI50 para los fitocannabinoides probados

Fitocannabinoides	Valor de CI50 (µM)			
	24 horas	48 horas	72 horas	96 horas
CBD	0,98	0,95	1,90	3,63
CBDA	16,00	9,50	10,00	11,80
CBG	2,00	0,83	0,85	3,38
CBGA	12,50	9,90	9,25	Sin datos
CBGV	6,00	3,50	4,00	Sin datos
THCV	8,00	5,75	8,75	9,00

Los datos anteriores muestran que todos los fitocannabinoides probados redujeron en mayor o menor grado el número de células de cáncer de ovario presentes.

5 En el punto de tiempo de 24 horas, después que se adicionaron los cannabinoides, tanto el CBG como el CBD demostraron ser muy potentes ya que ambos tienen valores de CI50 más bajos que los otros fitocannabinoides probados. El CBG se vuelve marginalmente más potente que el CBD después de 48 horas, con su mayor efecto después de 72 horas.

Conclusión

10 Tanto el CBD como el CBG son buenos candidatos para usarse en el tratamiento del cáncer de ovario.

Ejemplo 2: efecto de las combinaciones de fitocannabinoides en células de carcinoma de ovario

15 Materiales y Métodos

Una línea celular de carcinoma de ovario, la A2780 se cultivó y se mantuvo en el medio RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino al 10 % a 37 °C, CO2 al 5%. Las células se sembraron en placas de cultivo de 96 pocillos a una densidad de  $1 \times 10^4$  células/pocillo y se dejaron adherir a 37 °C durante 24 horas.

20 Las diferentes combinaciones de fitocannabinoides que se probaron fueron: A: el cannabidiol (CBD) en combinación con la tetrahidrocannabivarina (THCV) y B: CBD en combinación con el cannabigerol (CBG).

25 Las células se privaron de suero al 1 % durante la noche. En el Experimento A se probaron varias dosis del CBD (1 nM-10 µM) en ausencia o presencia de 1 hora de pretratamiento con la THCV (1 µM), durante varios períodos de incubación. En el Experimento B se probaron varias dosis del CBD (1 nM-10 µM) en ausencia o presencia del CBG (1 nM-100 µM), durante varios períodos de incubación.

30 Se realizó un ensayo de viabilidad celular, MTT, siguiendo cuatro tiempos de incubación diferentes de 24 horas, 48 horas (combinación de CBG solamente), 72 horas y 96 horas.

El sobrenadante se eliminó y se añadió MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) durante 4 horas. La capacidad de las células para formar cristales de formazán mediante la activación de la respiración mitocondrial se determinó, después de disolver los cristales en DMSO, mediante el uso de un lector de microplacas.

35 La citotoxicidad se expresó como un porcentaje relativo de la absorbancia medida a 540 nm en las células control y las tratadas con fármaco. Los valores de CI50 también se calcularon.

En todos los experimentos, los datos se presentaron como la media y se analizaron mediante el uso del ANOVA seguido de la prueba t de Dunnett; n=4.

40 Resultados

45 La Tabla 2, más abajo, describe los valores de CI50 para la combinación de la THCV y el CBD en los tres puntos de tiempo diferentes usados en el estudio.

Tabla 2: Valores de CI50 para los fitocannabinoides probados

Fitocannabinoide	Valor de CI50 ( $\mu\text{M}$ )		
	24 horas	72 horas	96 horas
CBD	12,50	5,87	5,62
THCV	16,25	14,75	10,50
CBD + THCV	9,13	0,03	0,006

Como puede verse en la Tabla 2 anterior, el tratamiento conjunto con la THCV redujo significativamente la citotoxicidad inducida por el CBD.

La Tabla 3, más abajo, describe los valores de CI50 para la combinación del CBG y el CBD en los cuatro puntos de tiempo diferentes usados en el estudio.

Tabla 3: Valores de CI50 para los fitocannabinoides probados

Fitocannabinoide	Valor de CI50 ( $\mu\text{M}$ )			
	24 horas	48 horas	72 horas	96 horas
CBD	11,79	6,85	7,92	4,43
CBG	13,94	9,48	9,96	8,96
CBD + CBG	8,28	4,03	4,13	1,35

Como puede verse en la Tabla 3 anterior, la combinación del CBD y el CBG disminuye significativamente los valores de CI50 de los compuestos por sí mismos.

Conclusión

Las combinaciones de fitocannabinoides son buenas candidatas para usar en el tratamiento del cáncer de ovario.

**REIVINDICACIONES**

1. Una combinación del cannabidiol (CBD) y del cannabigerol (CBG) para usar en el tratamiento del cáncer de ovario, en donde el CBD y/o el CBG están en una forma aislada o pura.