

Organización y  
Digitalización CSA Ltda



PCT

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-095174-00000-0000

Fecha: 2010-08-04 15:38:25

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 132

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

SECRETARIA DE ECONOMIA  
INVENTARIO

10-95174

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO USO DE CANABINOIDES EN COMBINACIÓN CON UN  
MEDICAMENTO ANTISICÓTICO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 36/185

71. SOLICITANTE GW Pharma Limited y Otsuka Pharmaceutical  
Co., Limited.

DOMICILIO Reino Unido y Tokyo, Japón

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

Prodr. C  
09-2010



No. 10-095174- -00000-0000

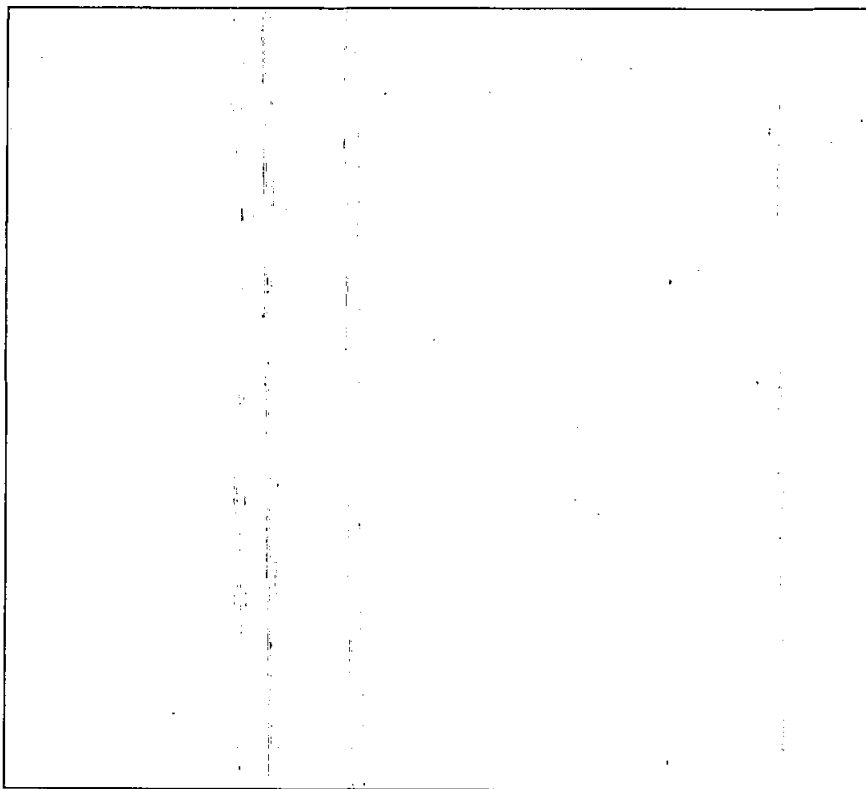
Fecha: 2010-08-04 15:38:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR.  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

|                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1 SOLICITUD DE:</b>                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/> Capítulo I.                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input checked="" type="checkbox"/> Capítulo II.       |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>2 SOLICITANTE (71)</b>                                                                                                                                                                                                             | <b>Nombre:</b> GW Pharma Limited y Otsuka Pharmaceutical Co., Limited.<br><b>Dirección:</b> Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JR, Reino Unido y 2-9, Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japón.<br><b>Nacionalidad o domicilio:</b> Wiltshire SP4 0JR, Reino Unido y Chiyoda-ku, Tokyo, Japón.<br><b>Lugar de Constitución:</b><br><b>Teléfono:</b> <b>Fax:</b><br><b>E-mail</b> |                                                        | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br><b>C.C.</b> <input type="checkbox"/> <b>NIT</b> <input type="checkbox"/><br><b>C.E.</b> <input type="checkbox"/> <b>Otro</b> <input type="checkbox"/><br><b>Número</b>                                                            |
| <b>3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)</b>                                                                                                                                                                                               | <b>Nombre:</b> DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN<br><b>Dirección:</b> Carrera 11 No. 86-53, piso 6<br><b>Teléfono:</b> 6 181088 <b>Fax:</b> 6350824<br><b>E-mail:</b> clarkemodet@clarkemodet.com.co                                                                                                                                                                                                              |                                                        | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br><b>C.C.</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>NIT</b> <input type="checkbox"/><br><b>C.E.</b> <input type="checkbox"/> <b>Otro</b> <input type="checkbox"/><br><b>Número</b> <u>41.654.882</u><br><b>TP</b> <u>20824 CSJ</u> |
| <b>4 INVENTOR (ES) (72)</b>                                                                                                                                                                                                           | <b>Nombre:</b> VER ANEXOS<br><b>Dirección:</b><br><b>Nacionalidad o domicilio:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>5 PCT (86)</b><br><b>Solicitud Internacional No.</b> <u>PCT/GB2008/004217</u> <b>Fecha</b> <u>17 de diciembre de 2008</u><br><b>Publicación Internacional No.</b> <u>WO 2009/087351 A1</u> <b>Fecha</b> <u>16 de julio de 2009</u> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>6 TITULO (54)</b> <u>USO DE CANABINOIDES EN COMBINACIÓN CON UN MEDICAMENTO ANTISICÓTICO.</u>                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>7 Clasificación Internacional (51)</b> <u>A61K 36/185; 31/352; 31/35; 31/05; 45/06; A61P 25/18; 25/22.</u>                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>8 Prioridad</b><br>SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>                                                                                                                                              | <b>(33) País de Origen</b><br><u>REINO UNIDO</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>(32) Fecha</b><br><u>4 de enero de 2008</u>         | <b>(31) Número de Solicitud</b><br><u>0800390.7</u>                                                                                                                                                                                                        |
| <b>9 Comprobante de pago No.</b> <u>10-52.392 // 10-52.393 // 10-45.241 // 10-52.608</u><br><b>Fecha</b> <u>29/06/10 // 29/06/10 // 02/06/10 // 29/06/10</u>                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                            |

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros \*Opinión escrita.

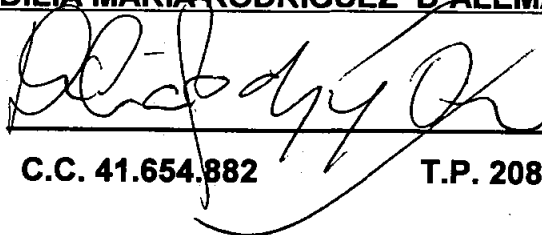
## 11 FIGURA CARACTERÍSTICA



## 12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:



C.C. 41.654.882

T.P. 20824

## **ANEXOS**

### **INVENTORES**

**1.)**

**KIKUCHI, Tetsuro**

( Otsuka Pharmaceutical Co., 10F Kitahama TNK Building, 1-7-1 Doshomachi, Chuo-ku, Osaka 541-0045, Japón );

**2.)**

**MAEDA, Kenji**

( Otsuka Pharmaceutical Co., 10F Kitahama TNK Building, 1-7-1 Doshomachi, Chuo-ku, Osaka 541-0045, Japón );

**3.)**

**GUY, Geoffrey**

( GW Pharma Limited, Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JR, Reino Unido );

**4.)**

**ROBSON, Philip**

( GW Pharma Limited, Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ, Reino Unido );

**5.)**

**STOTT, Colin**

( GW Pharma Limited, Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ, Reino Unido ).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 52,392  
FECHA : JUNIO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-095174- -00000-0000

Fecha: 2010-08-04 15:38:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE  | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|--------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CLARKE MODET | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 325811511 | 28/06/2010 | 85,900,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO    | TOTAL CONCEPTO                        |
|-------|-------------|-------------|---------------------------------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES | *** S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACI |
|       |             |             | 280,000.00                            |
|       |             | TOTAL :     | \$ 280,000.00                         |

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

P-2621  
3

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 52,393  
FECHA : JUNIO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-095174- -00000-0000

Fecha: 2010-08-04 15:38:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

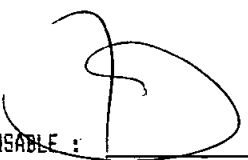
## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE  | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|--------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CLARKE MODET | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 325811511 | 28/06/2010 | 85,900,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. - RENTISTICO        | CONCEPTO                              | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|---------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | *** S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACI | 280,000.00     |
|                           | TOTAL :                               | \$ 280,000.00  |

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 45,24  
FECHA : JUNIO 2 DE 2010



No. 10-095174- -00000-0000

Fecha: 2010-08-04 15:38:25 Dep. 2020 DIR NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE  | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|--------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CLARKE MODET | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 134981294 | 02/06/2010 | 98,035,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                           | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I     |                |
|       |             | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 175,000.00     |
|       |             | TOTAL :                            | \$ 175,000.00  |

SON: CIENTO SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 52,601  
FECHA : JUNIO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-095174-00000-0000

Fecha: 2010-08-04 15:38:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE  | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|--------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CLARKE MODET | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 325811511 | 28/06/2010 | 85,900,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I    |                |
|       |             | 99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS | 1,000.00       |
|       |             | TOTAL :                           | \$ 1,000.00    |

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

**USO DE CANABINOIDES EN COMBINACIÓN CON UN MEDICAMENTO****ANTISICÓTICO**

**RESUMEN:** La presente invención se relaciona con el uso de uno  
5 o más cannabinoides en combinación con uno o más medicamentos  
antisicóticos para uso en la prevención o tratamiento de  
psicosis y trastornos sicóticos. Preferiblemente uno o más  
cannabinoides se toman del grupo: canabidiol (CBD); ácido  
canabidiólico (CBDA); tetrahidrocanbidivarina (THCV); ácido  
10 tetrahidrocanbidivarinino (THCVA); canabícromeno (CBC); ácido  
canabícroménico (CBCA); canabigerol (CBG) y ácido  
canabigerólico (CBGA). Preferiblemente la medicación  
antisicótica es una medicación antisicótica atípica.

**USO DE CANABINOIDES EN COMBINACIÓN CON UN MEDICAMENTO****ANTISICÓTICO**

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

5

La psicosis y los trastornos sicóticos se utilizan para describir pacientes que han perdido contacto con la realidad.

10

La psicosis y los trastornos sicóticos pueden dar como resultado numerosos síntomas que incluyen: alucinaciones, donde el paciente siente cosas que no existen; delirios, donde el paciente tiene creencias que no están basadas en la realidad; problemas en la claridad del pensamiento; y no darse cuenta de que hay algo mal con él.

15

La siguiente lista ilustra un número de estos estados de enfermedad, muchos de los cuales están clasificados en el "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, text revision" (DSM-IV-TR) publicada por la Asociación Psiquiátrica Americana 2000: esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme (episodio esquizofrénico agudo); trastorno esquizoafectivo; trastorno bipolar I (manía, trastorno maniaco, psicosis maniaco-depresiva); trastorno bipolar II; trastorno depresivo principal con característica  
25 sicótico (depresión sicótica); trastornos de delirio (paranoia); trastorno sicótico compartido (trastorno de paranoia compartida); trastorno sicótico breve (otras  
psicosis reactivas y no especificadas); trastorno sicótico no

8

especificado de otra manera (psicosis no especificada);  
trastorno de personalidad paranoide; trastorno de  
personalidad esquizoide; y trastorno de personalidad  
esquizotipal.

5

La esquizofrenia es un trastorno complejo donde quien la  
sufre tiene dificultad en entender la diferencia entre  
experiencias reales y no reales. Un paciente que sufre de  
esquizofrenia también tiene dificultad en el pensamiento  
10 lógico y en responder con emociones normales en situaciones  
sociales y otras.

La esquizofrenia puede tener diferentes tipos: el tipo  
catatónico, donde el paciente sufre de trastornos motores,  
15 estupor, negatividad, rigidez, agitación, e incapacidad para  
cuidar por sus necesidades personales y una sensibilidad  
disminuida a los estímulos dolorosos; el tipo paranoide,  
donde el paciente sufre de pensamientos de delirio de  
persecución o de una naturaleza grandiosa; ansiedad; cólera;  
20 violencia y argumentatividad; y el tipo desorganizado, donde  
el paciente es incoherente y despliega un comportamiento  
regresivo, delirios, alucinaciones, risa inapropiada, maneras  
repetitivas y retraimiento social.

25 Los pacientes también sufren con síntomas de uno o más  
subtipos o pueden haber tenido un abatimiento de los síntomas  
prominentes pero algunas características tales como las  
alucinaciones pueden permanecer aún.

El trastorno esquizofreniforme (episodio esquizofrénico agudo) se caracteriza por la presencia de algunos de los síntomas de la esquizofrenia que incluye: delirios, alucinaciones, habla desorganizada, comportamiento desorganizado o catatónico, y síntomas negativos. El trastorno - que incluye sus fases prodrómicas, activas, y residuales - dura más de 1 mes y menos de 6 meses.

10 Los síntomas del trastorno esquizoafectivo pueden variar ampliamente de paciente a paciente. Muchos pacientes sufren con problemas de temperamento, función diaria o pensamientos intrusivos. Otros síntomas pueden incluir temperamento elevado, inflado o depresivo; irritabilidad y pobre control del genio; cambios en el apetito, energía y sueño; alucinaciones (particularmente alucinaciones de auditorio); delirios de referencia; paranoia; preocupación por deterioro con higiene y habla desorganizada o ilógica.

20 Ciclos de características con trastorno psicoafectivo de síntomas severos seguido por mejora.

Trastorno bipolar I (manía, trastorno maniaco, psicosis maniaco-depresiva) se caracteriza por oscilaciones en el temperamento que varían desde bajo (sentimientos de depresión intensa y desesperación) a alto (sentimientos de regocijo, referido como "manía") y se puede mezclar, por ejemplo un temperamento de depresión se puede combinar con descanso o

sobre actividad. A menudo se experimentan tanto episodios depresivos como maniacos.

El trastorno bipolar II se caracteriza por episodios  
5 hipomaniacos así como también al menos un episodio depresivo principal. Los episodios hipomaniacos no van a los extremos de la manía (es decir, no originan daño social u ocupacional, y no tienen características sicóticas). El bipolar II es mucho más difícil de diagnosticar, en razón a que los  
10 episodios hipomaniacos pueden aparecer simplemente como un período de alta productividad exitosa y se reporta menos frecuentemente que una depresión dolorosa. La psicosis puede ocurrir en episodios maniacos y depresivos principales, pero no en hipomanía. Para ambos trastornos, existen numerosos  
15 especificadores que indican la presentación y curso del trastorno, que incluye "crónico", "de ciclo rápido", "catatónico" y "melancólico".

El trastorno depresivo principal con característica sicótico  
20 (depresión sicótica) se caracteriza porque el paciente además de sufrir de síntomas de depresión también sufre de alucinaciones o delirios. Estos pacientes a menudo se vuelven paranoides y pueden creer que sus pensamientos no son propios o que otros pueden "escuchar" sus pensamientos.

25

Los trastornos de delirio (paranoia) están en la forma de psicosis donde el paciente tiene delirios paranoides de larga  
duración que no tienen otra causa síquica o médica. Estos

delirios también pueden estar acompañados por alucinaciones de auditorio.

Los trastornos sicóticos compartidos (trastorno de paranoia  
5 compartida) es una condición muy rara en la cual las personas  
cercanas a las personas mentalmente enfermas comparten sus  
falsas creencias (delirios). Como un ejemplo, un hombre con  
esquizofrenia puede creer de manera falsa que sus hijos están  
tratando de matarlo. Su esposa desarrolla trastorno sicótico  
10 compartido y también lo cree. Este trastorno usualmente  
ocurre en relaciones de largo plazo e involucra a dos  
personas. Sin embargo, éste también puede desarrollarse entre  
miembros de un grupo, tal como dentro de familias. Esto  
afecta a mujeres más a menudo que a hombres.

15 Trastorno sicótico breve (otra psicosis reactiva no  
especificada) se caracteriza por pacientes que experimentan  
un episodio sicótico agudo que dura más de un día pero menos  
de un mes y que puede o no seguir inmediatamente a un dolor  
20 importante de la vida o al embarazo (con arremetida  
posparto). Esta enfermedad usualmente viene como una sorpresa  
en razón a que no existe aviso anticipado de que la persona  
analice, aunque este trastorno es más común en personas con  
trastorno de personalidad pre-existente.

25 El trastorno de personalidad paranoide se caracteriza por una  
exageración de los módulos cognitivos por sensibilidad al  
rechazo, resentimiento, desconfianza, así como también la

inclinación a deformar eventos experimentados. Las acciones neutras y amigables de otros son a menudo mal interpretadas como hostiles o despreciativas. Sospechas no fundadas con relación a lealtad sexual de compañeros y lealtad en general  
5 así como también la creencia de que los derechos de uno no están siendo reconocidos son hechos en los que se insiste terca y argumentativamente. Tales individuos pueden poseer una auto-confianza excesiva y una tendencia hacia una auto-referencia exagerada. Los celos patológicos, el contra ataque  
10 agresivo instintivo, la necesidad de controlar otros, y la recopilación de "evidencias" trivial o circunstancial para soportar sus creencias de celos también lo caracterizan.

El trastorno de personalidad esquizoide (SPD) se caracteriza  
15 por la falta de interés en las relaciones sociales, una tendencia hacia un estilo de vida solitario, ser reservado, y frialdad emocional. El SPD es razonablemente raro comparado con otros trastornos de la personalidad, su prevalencia se estima en menos del 1% de la población general.

20

El trastorno de personalidad esquizotipa, se caracteriza por la necesidad de aislamiento social, comportamiento y pensamiento aleatorio, y a menudo creencias no convencionales tales como estar convencido de tener capacidades extra  
25 sensoriales.

Los trastornos de psicosis y sicóticos se tratan comúnmente con una clase de medicamento conocido como antipsicóticos atípicos.

5 Los antipsicóticos atípicos también se conocen como antipsicóticos de segunda y tercera generación de los cuales algunos están aprobados por la FDA para uso en el tratamiento de trastornos sicóticos que incluyen: esquizofrenia; trastorno bipolar; manía y otras indicaciones.

10

Los antipsicóticos atípicos son un grupo heterogéneo de fármacos no relacionados de otra manera que se agrupan como tal debido al hecho de que ellos trabajan de diferente manera a los antipsicóticos típicos. Muchos, pero no todos los  
15 antipsicóticos atípicos trabajan al actuar sobre los sistemas receptores de serotonina y dopamina en el cerebro.

Ejemplos de medicamentos antipsicóticos atípicos incluyen pero no se limitan a: aripiprazol; risperidona; paliperidona;  
20 ziprasidona; olanzapina; quetiapina; clozapina; sulpirido; amisulprida; iloperidona; cariprazina; asenapina.

El Aripiprazol es un antipsicóticos de tercera generación. El Aripiprazol tiene actividad como un agonista en los  
25 receptores de la serotonina y los receptores de la dopamina, y actúa como un agonista o agonista parcial en el receptor 5-HT<sub>1A</sub> de serotonina y como un agonista o agonista parcial en

el receptor D<sub>2</sub> de dopamina. El aripiprazol es un estabilizador del sistema dopamina-serotonina.

El medicamento antisicótico se utiliza raramente en niños,  
5 aunque recientemente tanto la risperidona como el aripiprazol han recibido aprobación de la FDA para su uso en el tratamiento de esquizofrenia y manía o episodios mezclados de trastorno bipolar en niños y adolescentes.

10 Una clase de medicamentos antisicóticos atípicos son más a menudo favorecidos por los médicos en el tratamiento de trastornos sicóticos tales como esquizofrenia, y su uso está lentamente reemplazando el uso de antisicóticos típicos tales como la flufenazina, el haloperidol y la clorpromazina.

15 Una característica de los antisicóticos atípicos es la propensión disminuida de estos medicamentos a originar efectos colaterales extra piramidales en la ausencia de la elevación de la prolactina.

20 Los efectos colaterales que se han reportado para la clase de medicamentos conocidos como antisicóticos atípicos varían de fármaco a fármaco.

25 Los medicamentos olanzapina y risperidona han sido contra indicados en pacientes mayores con demencia debido al riesgo creciente de ataque.

También se conoce que los antipsicóticos atípicos pueden originar cambios anormales en los patrones de sueño y como tal dan como resultado cansancio y debilidad extrema.

5 Otros efectos colaterales incluyen disquinesia tardía (tirone involuntarios y muecas faciales), y distonia (contracciones musculares involuntarias). Además algunos antipsicóticos atípicos pueden originar serios trastornos metabólicos, similares a aquellos originados por los  
10 antipsicóticos típicos.

Tales trastornos metabólicos incluyen hiperglicemia y diabetes.

15 Existen también muchos reportes de que fármacos antipsicóticos conducen a albergar efectos colaterales relacionados con el metabolismo.

Por ejemplo, ganancia de peso, resistencia a la insulina,  
20 diabetes tipo 1 y 2, hiperlipidemia, hiperprolactinemia, y trastorno cardiovascular están entre los efectos colaterales metabólicamente relacionados que reportan los pacientes que toman medicamentos antipsicóticos.

25 Claramente existe un requisito significativo para un tratamiento eficaz que es capaz de evitar o tratar la psicosis o los trastornos psicóticos sin dar como resultado efectos colaterales. En particular la reducción en la

incidencia de efectos colaterales metabólicamente relacionados es de gran importancia en razón a que estas enfermedades y condiciones pueden ser tan discapacitantes que el paciente pueda detener su medicación con el fin de aliviar  
5 los efectos colaterales.

Existen numerosos documentos que se enfocan en el uso de antagonistas CB1 en combinación con antipsicóticos para este propósito.

10

La WO2006/097605 y la US 2008/0015186 describe el uso de un antagonista receptor canabinoide a base de pirasol (CB1), específicamente rimonabant, con antipsicóticos tales como, risperidona, para contrarrestar los problemas de peso,  
15 obesidad y trastornos metabólicos asociados con el uso de tales antipsicóticos. En otras palabras ambos fármacos independientemente efectúan su función natural.

La WO2007/136571 se relaciona con el uso de antagonistas CB1  
20 y antagonistas inversos en combinación con agentes antipsicóticos.

La WO 03/087037 describe un tratamiento para la manía que comprende utilizar un modulador receptor CB1 en combinación  
25 con un agente antipsicótico.

La US2007/0105914 enseña a utilizar los moduladores del receptor CB1 en combinación con fármacos antipsicóticos convencionales.

- 5 La WO2005/063761 describe heterociclos de Azabibiclico como moduladores del receptor canabinoide y sugiere que estos compuestos se puedan utilizar en combinación con agentes antipsicóticos.
- 10 La WO2005/020992 sugiere contra restar el problema de ganancia de peso asociado con muchos antipsicóticos atípicos al co-administrar un antagonista CB1.

De lejos estos documentos son de naturaleza especulativa sugiriendo combinaciones de muchos diferentes compuestos  
15 sintéticos con poco o ningún apoyo. Nadie sin embargo ha investigado de manera específica utilizar fito-canabinoides en combinación con antipsicóticos.

- 20 La WO 2006/054057 describe utilizar el fito-canabinoide THCV en el tratamiento de indicaciones de enfermedades asociadas con el receptor canabinoide CB1 con base en el descubrimiento sorprendente de que éste es un antagonista CB1 neutro (en  
25 contraste con el THC que aunque es estructuralmente similar es un agonista CB1). Esto sugiere utilizarlo para el tratamiento de por ejemplo, obesidad y esquizofrenia pero no hace sugerencia de utilizarlo en combinación con otros  
fármacos.

Los cannabinoides son un grupo de químicos conocidos por activar los receptores cannabinoides en las células. Estos químicos, que se encuentran en plantas de cannabis, también se producen endógenamente en humanos y en otros animales. Estos se denominan endocannabinoides. Los cannabinoides sintéticos son químicos con estructuras similares a cannabinoides o endocannabinoides de plantas y es, por supuesto, posible también hacer versiones sintéticas de estos cannabinoides o endocannabinoides de plantas.

Los cannabinoides poseen las características de ser moléculas cíclicas que exhiben propiedades particulares tales como la capacidad de cruzar fácilmente la barrera sangre-cerebro, la toxicidad débil y pocos efectos colaterales.

Los cannabinoides de plantas o fito-cannabinoides también se pueden aislar de tal manera que ellos son compuestos "esencialmente puros". Estos cannabinoides aislados están esencialmente libres de otros compuestos de ocurrencia natural, tales como, otros cannabinoides menores y moléculas tales como terpenos.

Los compuestos esencialmente puros tienen un grado de pureza hasta del 95% en peso total. Algunos cannabinoides esencialmente puros (sean sintéticos o aislados) se han sugerido por ser agentes neuroprotectores, bien sea por antagonismo directo del receptor NMDA o al reducir el influjo

de iones de calcio en la célula por otros medios tales como la unión con los receptores cannabinoides.

Sin embargo, el pensamiento corriente es tal que se cree  
5 generalmente que la cannabis, y por implicación los fito-  
cannabinoides, pueden ser responsables de usuarios  
(particularmente juveniles) que desarrollan enfermedades  
psicológicas. Esto se debe principalmente a la condición  
conocida como psicosis de cannabis. El cannabis ha estado  
10 ligado a psicosis por varios estudios con revisión externa.  
Un estudio sueco de 1987 reivindicó un enlace entre el uso de  
cannabis y la esquizofrenia. Más recientemente, el Estudio de  
Salud y Desarrollo Multidisciplinario Dunedin publicó una  
investigación que muestra un riesgo creciente de psicosis  
15 para los usuarios de cannabis con una cierta predisposición  
genética, poseída por el 25% de la población. En el 2007, un  
estudio publicado en *The Lancet* y una encuesta de expertos en  
salud mental mostró que un número creciente de practicantes  
de la salud médica están convencidos de que el uso de cannabis  
20 incrementa la susceptibilidad a la enfermedad mental,  
contando el 14% de los casos de psicosis del Reino Unido.

Es probable que el enlace entre el uso de cannabis y la  
psicosis sea una consecuencia de la alta concentración del  
25 canabinoide psicoactivo tetrahidrocanabinol (THC) que se  
encuentra en la mayoría de la cannabis de recreación.

A pesar del fuerte prejuicio contra la cannabis, los solicitantes creen que existe una evidencia creíble significativa que apoya el uso de ciertas medicinas a base de fito-cannabinoides en combinación con fármacos antipsicóticos atípicos. La razón para esto se resalta adelante.

Algunos cannabinoides de plantas se han encontrado como agentes efectivos en el tratamiento de psicosis o trastornos sicóticos. Por ejemplo, el solicitante ha demostrado en su solicitud de patente co-pendiente WO 2005/000830 el uso de los compuestos tipo canabicromeno (CBC) y derivados en el tratamiento de trastornos del temperamento. Los trastornos del temperamento que se van a tratar se toman del grupo: depresión mórbida o clínica; trastorno del temperamento unipolar; trastorno del temperamento bipolar; depresión de síndrome; trastorno de pánico y ansiedad.

Adicionalmente el solicitante también ha descrito en su solicitud co-pendiente PCT/GB2007/0020216 el uso de compuestos del tipo canabigerol (CBG) (que incluye análogo de canabigerol propil (CBGV)) y sus derivados en el tratamiento de trastornos del temperamento. De manera similar los trastornos de temperamento que se van a tratar se toman del grupo: depresión mórbida o clínica; trastorno del temperamento unipolar; trastorno del temperamento bipolar; depresión de síndrome; trastorno de pánico y ansiedad.

Además de la evidencia que soporta el uso de cannabinoides  
específicos en el tratamiento de trastornos sicóticos, existe  
también evidencia creíble que soporta el uso de cannabinoides  
específicos para tratar un número de enfermedades o  
5 condiciones tales como por ejemplo ataques, diabetes y otros  
trastornos metabólicos, donde el uso de medicamentos  
antisicóticos atípicos están contra indicados.

Así aunque los cannabinoides simples se pueden utilizar en  
10 combinación con antisicóticos atípicos una aproximación  
preferida puede ser utilizar combinaciones de cannabinoides  
que puedan o no estar presentes como un extracto de planta de  
canabis. Dependiendo del extracto seleccionado puede ser  
deseable remover selectivamente todas o una porción del THC o  
15 el THCA del extracto.

#### **RESUMEN DE LA INVENCION**

De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención se  
20 suministra el uso de uno o más fito-cannabinoides con uno o  
más medicamentos antisicóticos en la elaboración de una  
formulación farmacéutica para el uso en la prevención o  
tratamiento de psicosis o un trastorno sicótico, en donde uno  
o más fito-cannabinoides se administran separadamente,  
25 secuencialmente o simultáneamente con el uno o más  
medicamentos antisicóticos.

Preferiblemente el uno o más fito-cannabinoides se toman del grupo: canabidiol (CBD); ácido canabidiólico (CBDA); tetrahidrocanbidiivarina (THCV); ácido tetrahidrocanvidiivarinino (THCVA); canabicromeno (CBC); ácido canabicroménico (CBCA); canabigerol (CBG) y ácido canabigerólico (CBGA).

Preferiblemente la pluralidad de fito-cannabinoides están presentes en la forma de un extracto de planta de cannabis, que dependen de la composición del extracto, puede tener toda o una proporción de THC o THCA selectivamente removido.

Más preferiblemente el extracto cannabinoides de al menos una planta de cannabis es una sustancia farmacéutica botánica.

Preferiblemente el extracto cannabinoides de al menos una planta de cannabis se produce mediante la extracción con CO<sub>2</sub> supercrítico o subcrítico.

Alternativamente el extracto cannabinoides de al menos una planta de cannabis se produce al poner en contacto el material vegetal con un gas calentado a una temperatura que sea mayor de 100°C, suficiente para volatilizar uno o más de los cannabinoides en el material vegetal para formar un vapor, y condensar el vapor para formar un extracto.

Alternativamente el uno o más cannabinoides, incluyendo los fito-cannabinoides, pueden estar presentes en una forma sustancialmente pura o aislada.

5 La preparación "sustancialmente pura" del canabinoide se define como una preparación que tiene una pureza cromatográfica (del canabinoide deseado) mayor del 90%, más preferiblemente mayor del 95%, más preferiblemente mayor del 96%, más preferiblemente mayor del 97%, más preferiblemente  
10 mayor del 98%, más preferiblemente mayor del 99% y más preferiblemente mayor del 99.5%, determinada por la normalización de área de un perfil HPLC.

Preferiblemente el canabinoide sustancialmente puro utilizado  
15 en la invención está sustancialmente libre de cualquier otro canabinoide de ocurrencia natural o sintética, que incluye cannabinoides que ocurren naturalmente en las plantas de cannabis. En este contexto "sustancialmente libre" se puede tomar por significar que ningún otro canabinoide diferente  
20 del canabinoide objetivo son detectables mediante HPLC.

Los cannabinoides sustancialmente puros se pueden preparar de una sustancia farmacéutica botánica. Una técnica se ha establecido por el solicitante y se describe en su patente  
25 británica otorgada, GB2393721.

En otro aspecto de la presente invención el canabinoide está en una forma sintética.

Las referencias a los cannabinoides, particularmente con relación al uso terapéutico, se entenderá porque también comprende sales farmacéuticamente aceptables del canabinoide.

5 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o ésteres preparados de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases o ácidos inorgánicos o bases o ácidos orgánicos, como serían bien conocidos por las personas expertas en la técnica. Muchas  
10 bases inorgánicas y orgánicas adecuadas se conocen en la técnica.

El alcance de la invención también se extiende a derivados de cannabinoides que retienen la actividad deseada. Los derivados  
15 que retienen sustancialmente la misma actividad que el material de partida, o más preferiblemente exhiben actividad mejorada, se pueden producir de acuerdo con principios estándar de química medicinal, que se conocen bien en la técnica. Tales derivados pueden exhibir un grado menor de  
20 actividad que el material de partida, en tanto ellos retengan suficiente actividad para ser terapéuticamente efectivos. Los derivados pueden exhibir mejoras en otras propiedades que son deseables en agentes farmacéuticamente activos tales como, por ejemplo, solubilidad mejorada, toxicidad reducida, toma  
25 mejorada, etc.

Preferiblemente, el canabinoide combinado con el medicamento antisicótico se formula como una composición farmacéutica que

comprende adicionalmente uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La invención también comprende composiciones farmacéuticas  
5 que comprenden cannabinoides, o sales farmacéuticamente  
aceptables o derivados de las mismas en combinación con  
medicamentos antipsicóticos, formulados en formas de dosis  
farmacéuticas, junto con portadores farmacéuticamente  
aceptables adecuados, tales como diluyentes, rellenos, sales,  
10 amortiguantes, estabilizadores, solubilizantes, etc. La forma  
de dosis puede contener otros excipientes farmacéuticamente  
aceptables para modificar condiciones tales como pH,  
osmolaridad, sabor, viscosidad, esterilidad, lipofilicidad,  
solubilidad, etc. La selección de diluyentes, portadores o  
15 excipientes dependerá de la forma de dosis deseada, que puede  
a su vez ser dependiente de la ruta pretendida de  
administración a un paciente.

Las formas de dosis adecuadas incluyen, pero no se limitan a,  
20 formas de dosis sólida, por ejemplo tabletas, cápsulas,  
polvos, gránulos dispersables, obleas y supositorios, que  
incluyen formulaciones de liberación sostenida y de  
liberación retrasada. Los polvos y las tabletas generalmente  
comprenderán desde aproximadamente 5% a aproximadamente 70%  
25 del ingrediente activo. Los portadores y excipientes sólidos  
adecuados se conocen generalmente en la técnica e incluyen,  
por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio,  
talco, azúcar, lactosa, etc. Las tabletas, polvos, obleas y

cápsulas son todas formas de dosis adecuadas para la administración oral.

Las formas de dosis líquida incluyen soluciones, suspensiones  
5 y emulsiones. Las preparaciones de forma líquida se pueden  
administrar por inyección intravenosa, intracerebral,  
intraperitoneal, parenteral o intramuscular o en infusión.  
Las formulaciones inyectables estériles pueden comprender una  
solución o suspensión estéril del agente activo en un  
10 diluyente o disolvente no tóxico farmacéuticamente aceptable.  
Las formas de dosis líquidas también incluyen soluciones o  
pulverizados para administración intranasal, bucal o  
sublingual. Las preparaciones de aerosol adecuadas para la  
inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de  
15 polvo, que se pueden combinar con portadores  
farmacéuticamente aceptables, tales como un gas comprimido  
inerte.

También están comprendidas formas de dosis para  
20 administración transdérmica, que incluyen cremas, lociones,  
aerosoles y/o emulsiones. Estas formas de dosis pueden estar  
incluidas en parches transdérmicos del tipo matriz o  
reservorio, que se conocen generalmente en la técnica.

25 Las preparaciones farmacéuticas se pueden preparar de manera  
conveniente en forma de dosis unitaria, de acuerdo con los  
procedimientos estándar de formulación farmacéutica. La  
cantidad de compuesto activo por dosis unitaria puede variar

de acuerdo con la naturaleza del compuesto activo en el régimen de dosis pretendida. En general éste estará dentro del rango de desde 0.1 mg a 5000 mg por dosis unitaria.

- 5 Preferiblemente el uno o más medicamentos antisicóticos son medicamentos antisicóticos atípicos.

Más preferiblemente el medicamento antisicótico atípico se toma del grupo: aripiprazol; risperidona; paliperidona;  
10 ziprasidona; olanzapina; quetiapina; clozapina; sulpiride; amilsulpride; iloperidona; cariprazina; asenapina.

Más preferiblemente el medicamento antisicótico atípico es aripiprazol, el cual puede estar en la forma de su sal  
15 farmacéuticamente aceptable, solvatos adecuados (hidrato, etanolato, etc.), metabolitos, cristales anhidros, etc., mostrados en la WO2004/060374.

El aripiprazol, también denominado 7-{4-[4-(2,3-  
20 diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona, es un compuesto carbostiril y es útil para tratar esquizofrenia (EP 0 367 141, Pat. U.S. No. 5,006,528). El aripiprazol, también se conoce como 7-{4-[4-(2,3-  
diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidrocarbostiril-,  
25 Abilify, OPC-14597, OPC-31 y BMS-337039. El aripiprazol posee actividad agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, y se conoce como un compuesto útil para tratar tipos de depresión y depresiones refractarias, tales como depresión endógena, depresión mayor,

melancolía y similares (WO 02/060423, Solicitud de Patente U.S. 2002/0173513A1). El aripiprazol tiene actividad como un agonista en los receptores de serotonina y los receptores de dopamina, y actúa como un agonista o agonista parcial en el receptor de serotonina 5-HT<sub>1A</sub> y como un agonista y un agonista parcial en el receptor D<sub>2</sub> de dopamina. El aripiprazol es un estabilizador del sistema de dopamina-serotonina. Los metabolitos del aripiprazol están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Uno de tales metabolitos del aripiprazol se denomina deshidroaripiprazol. Los metabolitos preferidos del aripiprazol incluidos dentro de la presente invención están indicados por las siguientes designaciones: OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 y DCPD. El aripiprazol y los metabolitos del aripiprazol que se van a utilizar en la presente invención pueden estar en cualquier forma, por ejemplo, bases libres, polimorfismos de cada tipo de cristal, hidrato, sales (sales de adición de ácido, etc.) y similares. Entre estas formas, la forma preferida son los cristales de aripiprazol anhidro B. Como un método para preparar los cristales de aripiprazol anhidro B, por ejemplo éste se prepara al calentar el hidrato A de aripiprazol, cuyos detalles se muestran en la WO2004/060374.

La dosis del fármaco utilizada en la presente invención se decidió al considerar las propiedades de cada fármaco constituyente que se va a combinar, las propiedades de la combinación del fármaco y los síntomas del paciente.

El aripiprazol o el metabolito, tal como el deshidroaripiprazol, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 o DCPD se utilizará de manera general en una cantidad de aproximadamente 0.1 a 100 mg/una vez al día (o  
5 aproximadamente 0.05 a aproximadamente 50 mg/dos veces al día), y más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1 a 30 mg/una vez al día (o aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 mg/dos veces al día).

10 Generalmente, la proporción en peso de los cannabinoides al medicamento antipsicótico se decide al considerar las propiedades de cada fármaco constituido para combinarse, las propiedades de la combinación del fármaco y los síntomas del  
15 paciente. Preferiblemente la proporción en peso está en el rango de aproximadamente 1 parte en peso del cannabinoide a aproximadamente 0.01 a aproximadamente 500 partes en peso del antipsicótico, más preferiblemente 1 parte en peso del cannabinoide a aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 partes en peso del antipsicótico.

20

Más preferiblemente el cannabinoide es un fito-cannabinoide que puede estar presente como un compuesto sintetizado, un compuesto aislado o como un extracto que contiene uno o más de otros fito-cannabinoides y otros constituyentes de planta  
25 cantidades variantes. El extracto puede haber tenido cannabinoides individuales, tales como THC, selectivamente removidos en todo o en parte.

Ejemplos de extractos de fito-cannabinoides adecuados se ilustran en la Tabla 1 de adelante:

Los componentes del THCV y de los extractos de plantas CBD utilizados en los siguientes ejemplos se describen en la Tabla 1 de adelante.

Tabla 1: Componentes de extractos de planta THCV y CBD de ejemplo

10

|                              | Extracto rico en THCV (% p/p del extracto) | Extracto rico en CBD (% p/p del extracto) |
|------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <u>Canabinoide</u>           |                                            |                                           |
| <u>Primario/Secundario:</u>  |                                            |                                           |
| Contenido THC                | NMT 20%                                    | 2.0 - 6.5                                 |
| Contenido CBD                |                                            | 57.0 - 72.0                               |
| Contenido THCV               | NMT 50%                                    | -                                         |
| <u>Otros cannabinoides:</u>  |                                            |                                           |
| Canabigerol                  |                                            | 0.8 - 6.5                                 |
| Canabicromeno                |                                            | 3.0 - 6.5                                 |
| Ácido tetrahidrocanabinólico |                                            | -                                         |
| Canabidivarina               |                                            | 1.0 - 2.0                                 |
| Ácido canabidiólico          |                                            | <2.0                                      |
| <u>Terpenos:</u>             |                                            |                                           |
| Monoterpenos                 |                                            | 0.4                                       |
| Di/tri-terpenos              |                                            | 0.4                                       |
| Sesquiterpenos               |                                            | 2.0                                       |

Preferiblemente la psicosis o el trastorno sicótico que se va a tratar se toma del grupo: esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme (episodio esquizofrénico agudo); trastorno

esquizaafectivo; trastorno bipolar I (manía, trastorno  
 maniaco, psicosis maniaco-depresiva); trastorno bipolar II;  
 trastorno depresivo principal con característica sicótica  
 (depresión sicótica); trastornos de delirio (paranoia);  
 5 trastorno sicótico compartido (trastorno de paranoia  
 compartida); trastorno sicótico breve (otras psicosis  
 reactivas y no especificadas); trastorno sicótico no  
 especificado de otra manera (psicosis no especificada);  
 trastorno de personalidad paranoide; trastorno de  
 10 personalidad esquizoide; y trastorno de personalidad  
 esquizotipal.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención se  
 suministra el uso de uno o más fito-canabinoides con uno o  
 15 más medicamentos antipsicóticos en la elaboración de una  
 formulación farmacéutica para uso en la prevención o  
 tratamiento de psicosis o un trastorno sicótico en niños y  
 jóvenes, en donde el uno o más fito-canabinoides se  
 administran separadamente, secuencialmente o simultáneamente  
 20 a uno o más medicamentos antipsicóticos.

De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención se  
 suministra un método para el tratamiento o prevención de  
 psicosis o trastorno sicótico, que comprende administrarle a  
 25 un sujeto necesitado de ello una cantidad terapéuticamente  
 efectiva de uno o más fito-canabinoides en combinación con  
 uno o más medicamentos antipsicóticos.

El sujeto puede ser un adulto, niño o joven.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención se suministra una formulación farmacéutica para el uso en la  
5 prevención o tratamiento de psicosis o un trastorno sicótico, que comprende uno o más fito-cannabinoides y uno o más medicamentos antipsicóticos, para la administración separadamente, secuencialmente o simultáneamente.

10 Ciertos aspectos de esta invención se describen adicionalmente, con referencia a los siguientes ejemplos y datos en los cuales:

La Fig. 1 ilustra el régimen de dosificación en un  
15 experimento de evitación condicionada que utiliza el canabinoide CBD con el Aripiprazol antipsicótico atípico APZ;

La Fig. 2 ilustra el régimen de dosificación en un  
20 experimento de evitación condicionada que utiliza el canabinoide THCV con el Aripiprazol antipsicótico atípico;

La Fig. 3 ilustra los efectos del THCV, APZ y la combinación de THCV y APZ en unas dosis individualmente sub-efectivas;

25 La Fig. 4 ilustra los efectos del THCV, APZ y la combinación de THCV y APZ en dosis individualmente efectivas;

La Fig. 5 ilustra el régimen de dosificación utilizado en un estudio de Catalepsia y Ptosis con CBD y THCV respectivamente;

5 La Fig. 6a ilustra la acción de Aripiprazol solo;

La Fig. 6b ilustra el efecto de combinación con el CBD;

La Fig. 6c ilustra el efecto de combinación con el THCV;

10

La Fig. 7 ilustra el efecto de combinación del Aripiprazol y el CBD sobre Ptosis inducida por Aripiprazol; y

La Fig. 8 ilustra el efecto de combinación del Aripiprazol y  
15 el THCV sobre Ptosis inducida por Aripiprazol.

#### **DESCRIPCIÓN ESPECÍFICA**

Además de los datos presentados en la WO 2005/000830 y  
20 PCT/GB2007/0020216, cuyos datos indican que ciertos cannabinoides actúan como antisicóticos per se, se presenta aquí evidencia adicional que soporta por que el uso de uno o más cannabinoides en combinación con un medicamento antisicótico atípico es probable que sea más benéfico que el  
25 antisicótico atípico solo.

Los Ejemplos 1 y 2, describen el uso de una combinación de los cannabinoides tetrahydrocannabinol (THCV) y canabidiol

(CBD) en un modelo de ratón obeso inducido por dieta para demostrar los efectos metabólicos de los cannabinoides y mediante la implicación de los beneficios potenciales en contra restar algunos efectos colaterales comunes que resultan del uso de antipsicóticos atípicos.

El Ejemplo 3 describe como el canabinoide CBD es un agonista PPAR $\gamma$ , y suministra evidencia adicional de los beneficios potenciales en contra restar algunos efectos colaterales comunes que resultan del uso de antipsicóticos atípicos al demostrar que los ligandos PPAR $\gamma$  tienen efectos benéficos en la diabetes tipo 2 y el sistema cardiovascular.

Los Ejemplos 4 y 5 son resultados obtenidos de estudios farmacológicos in vivo:

El Ejemplo 4 es un estudio de respuesta de evitación condicionada que es un modelo animal para eficacia y buscado en combinaciones de Aripiprazol con THCV;

El Ejemplo 5 es un estudio de cataleptogenicidad que es un modelo animal para efectos colaterales extrapiramidales y buscado en combinaciones de Aripiprazol con CBD (5a) y THCV (5b).

Ejemplo 1:

Se emprendió un estudio de dosis única agudo donde los ratones obesos inducidos por dieta fueron dosificados con  
5 cualquiera de:

- THCv puro (0.3mg/kg) + CBD BDS (CBD a 0.3mg/kg); o
- THCv puro (3.0mg/kg) + CBD BDS (CBD a 3.0mg/kg).

10 Los ratones obesos inducidos por dieta son un modelo animal utilizado para evaluar agentes que afectan probablemente los síntomas metabólicos que incluyen obesidad, diabetes tipo 1 o 2 y dislipidemia.

15 Los antagonistas CB<sub>1</sub> se están examinando como agentes antiobesidad potenciales y se ha licenciado el rimonabant. El Rimonabant muestra efectos antiobesidad en hombres y en modelos de roedor. Aunque en modelos de roedor éste reduce la toma de alimento durante los primeros pocos días, los efectos  
20 antiobesidad de largo plazo parecen estar más relacionados con los incrementos de gasto de energía, posiblemente mediados por vía de la liberación creciente de adiponectina del tejido adiposo.

25 El THCv y el CBD son productos naturales con actividad significativa en el receptor CB<sub>1</sub>. El ejemplo descrito aquí fue diseñado para explorar los efectos antiobesidad y los efectos metabólicos consecuentes al medir la toma de alimento

y el cambio de peso corporal después de la dosis única de la combinación de cannabinoides.

Los animales se dosificaron justo antes de apagar las luces y se midió la toma de alimento a las 2h, 4h y 24h.

**Resultados:**

No hubo diferencia en el efecto después de una dosis única sobre el peso corporal de los animales en estudio dosificados con la combinación de THCV y CBD en comparación con los animales de control después de la dosis única (datos no mostrados).

Sin embargo, hubo una disminución en la cantidad de alimento consumido durante las 24 horas en animales tratados con la combinación de THCV y CBD como se muestra en la Tabla 2 de adelante.

Tabla 2: Consumo de alimento

|                              | Consumo de Alimento (g / animal) |         |          |
|------------------------------|----------------------------------|---------|----------|
|                              | 2 horas                          | 4 horas | 24 horas |
| Control                      | 0.5                              | 1.0     | 4.3      |
| THCV + CBD (ambos 0.3 mg/kg) | 0.5                              | 0.8     | 3.8      |
| THCV + CBD (ambos 3.0mg/kg)  | 0.25                             | 0.7     | 3.3      |

Como se puede ver de los resultados anteriores la dosis única del THCV y el CBD combinados dio como resultado la reducción de la toma de alimento desde las 4 horas de la administración. Esta reducción se observó todavía a las 24 horas después de la dosis. La reducción en la toma de alimento fue más marcada en el grupo de dosis mayor.

#### Ejemplo 2:

10 Una dosificación crónica, el estudio de 28 días se efectuó donde los ratones obesos inducidos por dieta dosificados diariamente a las 09:00 mediante alimentación forzada oral con cualquiera de:

- 15     - THCV puro (0.3mg/kg) + CBD BDS (CBD a 0.3mg/kg); o  
        - THCV puro (3.0mg/kg) + CBD BDS (CBD a 3.0mg/kg).

Los animales fueron aclimatados durante los días 1-2 del estudio y la dosificación se inició en el Día 3.

20

Las mediciones se tomaron para suministrar datos para lo siguiente:

- 25     - Toma de alimento y agua (diariamente);  
        - Peso corporal (dos veces a la semana);  
        - 24h de gasto de energía (Días 3 y 10);  
        - Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral (OGTT, carga de glucosa 3g/kg en ratones con 5h de ayuno (Días 7 y 21);

- Respuesta térmica a la comida mezclada (Día 17)
- Composición del cuerpo (% grasa corporal) por Dexascan en ratones anestesiados (Día 28)
- Medición de la longitud de la nariz-ano (Día 28)
- 5 - Muestra de sangre de ratones alimentados para la medición de la glucosa, lactato, insulina, triglicéridos, colesterol, colesterol HDL (Día 28);
- Muestra de sangre de ratones en ayunas para la medición de glucosa, ácidos grasos libres, insulina y
- 10 adiponectina (Día 30); y
- 2-3h de niveles de fármaco post-dosificación y un nivel de endocanabinoide (Día 30).

Es ventajoso saber si cualquiera de los efectos antiobesidad  
 15 son una pérdida de la masa de grasa (deseable) o una pérdida proporcional de la grasa y el tejido magro (indeseable). Estos datos se lograron por vía de la medición Dexascan y la medición de la concentración de leptina del plasma que se conoce por correlacionarse con la masa de tejido adiposo.

20

El gasto de energía se midió mediante calorimetría indirecta en dos ocasiones con el fin de ver si existe tolerancia o un proceso de inducción. Además de la tasa metabólica de 24h, se determinó la respuesta térmica a la comida mezclada. Los  
 25 estudios sobre rimonabant han mostrado una regulación hacia arriba del mRNA de adiponectina en el tejido adiposo. Esta citoquina se ve ahora como un componente importante del sistema de control de balance de energía. Además los ratones

knock-out adiponectina son obesos y resistentes a la insulina y la administración de adiponectina recombinante a ratones obesos genéticos e inducidos por la dieta reduce la masa de grasa y mejora la acción de la insulina. Así, la adiponectina  
5 podría ser un mediador de los procesos de gasto de energía.

La pérdida de grasa corporal y el incremento de gasto de energía mejoran ambos la sensibilidad a la insulina. Esto se determinó de las concentraciones de glucosa e insulina en  
10 ratones con 5h de ayuno y a través de la medición de la tolerancia a la glucosa.

También se determinaron efectos potenciales de los lípidos del plasma.

15 **Resultados:**

Tabla 3: Gasto de energía durante 24 horas

|                              | Gasto de Energía<br>(kJ / h /animal)<br>AUC |
|------------------------------|---------------------------------------------|
| Control                      | 210                                         |
| THCV + CBD (ambos 0.3 mg/kg) | 290                                         |
| THCV + CBD (ambos 3.0 mg/kg) | 310                                         |

Tabla 4: Gasto de energía por kg durante 24 horas

|                              | Gasto de Energía<br>(kJ / h / kg)<br>AUC |
|------------------------------|------------------------------------------|
| Control                      | 4250                                     |
| THCV + CBD (ambos 0.3 mg/kg) | 5750                                     |
| THCV + CBD (ambos 3.0 mg/kg) | 6500                                     |

Tanto la combinación de dosis baja como alta de THCV + CBD  
5 incrementó el gasto de energía de los animales 24 horas post-  
dosificación.

Tabla 5: gasto de energía durante 3 horas

|                              | Gasto de Energía<br>(kJ / h / animal)<br>AUC |
|------------------------------|----------------------------------------------|
| Control                      | 14.0                                         |
| THCV + CBD (ambos 0.3 mg/kg) | 21.5                                         |
| THCV + CBD (ambos 3.0 mg/kg) | 25.0                                         |

10

Tabla 6: Gasto de energía por kg durante 3 horas

|                              | Gasto de Energía<br>(kJ / h / Kg)<br>AUC |
|------------------------------|------------------------------------------|
| Control                      | 400                                      |
| THCV + CBD (ambos 0.3 mg/kg) | 510                                      |
| THCV + CBD (ambos 3.0 mg/kg) | 500                                      |

Tanto la combinación de dosis baja como alta de THCV + CBD incrementó significativamente el gasto de energía 3 horas post-dosificación.

5

Tabla 7: Ganancia de peso corporal

|                              | Ganancia de peso corporal<br>(g) |
|------------------------------|----------------------------------|
| Control                      | 8.5                              |
| THCV + CBD (ambos 0.3 mg/kg) | 9.5                              |
| THCV + CBD (ambos 3.0 mg/kg) | 9.0                              |

Ni la dosis baja ni alta de la combinación THCV + CBD redujeron la cantidad de ganancia de peso corporal en comparación con el grupo de control.

10

Tabla 8: Toma de alimento por animal

|                              | Toma de Alimento<br>(g / animal) |
|------------------------------|----------------------------------|
| Control                      | 3.9                              |
| THCV + CBD (ambos 0.3 mg/kg) | 3.5                              |
| THCV + CBD (ambos 3.0 mg/kg) | 3.6                              |

15

La toma de alimento acumulada generalmente se incrementa durante un período de dosificación de 28 días en todos los grupos. La combinación de la dosis inferior de THCV + CBD produjo la toma más pequeña.

5

Tabla 9: Prueba de tolerancia a la glucosa

|                              | Tolerancia a la Glucosa<br>([Glucosa de la sangre] /<br>animal) |        |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------|
|                              | Día 7                                                           | Día 23 |
| Control                      | 12                                                              | 8      |
| THCV + CBD (ambos 0.3 mg/kg) | 13                                                              | 11     |
| THCV + CBD (ambos 3.0 mg/kg) | 18                                                              | 16     |

Tabla 10: Prueba de tolerancia a la glucosa (AUC)

10

|                              | Tolerancia a la Glucosa<br>(OGTT AUC 0-120) |        |
|------------------------------|---------------------------------------------|--------|
|                              | Día 7                                       | Día 23 |
| Control                      | 2250                                        | 1950   |
| THCV + CBD (ambos 0.3 mg/kg) | 2400                                        | 2200   |
| THCV + CBD (ambos 3.0 mg/kg) | 2600                                        | 2500   |

Ninguna combinación de THCV + CBD mejoró la tolerancia a la glucosa de los animales estudiados.

Tabla 11: Insulina del plasma 30 min pre-dosis

|                              | Insulina del Plasma<br>([Insulina de la sangre] p<br>mol / L) |        |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------|
|                              | Día 7                                                         | Día 23 |
| Control                      | 9000                                                          | 13000  |
| THCV + CBD (ambos 0.3 mg/kg) | 7500                                                          | 11000  |
| THCV + CBD (ambos 3.0 mg/kg) | 12500                                                         | 8500   |

Los niveles de insulina del plasma fueron mejorados por la  
5 combinación de dosis mayor de THCV + CBD.

Tabla 12: Niveles de glucosa de la alimentación

|                              | Niveles de Glucosa<br>([Glucosa de la sangre] mmol<br>/ L) |
|------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Control                      | 6.0                                                        |
| THCV + CBD (ambos 0.3 mg/kg) | 10.0                                                       |
| THCV + CBD (ambos 3.0 mg/kg) | 9.5                                                        |

10 Tabla 13: Niveles de glucosa en ayunas

|                              | Niveles de Glucosa<br>([Glucosa de la sangre] mmol<br>/ L) |
|------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Control                      | 6.0                                                        |
| THCV + CBD (ambos 0.3 mg/kg) | 6.8                                                        |
| THCV + CBD (ambos 3.0 mg/kg) | 7.0                                                        |

Las concentraciones de glucosa de sangre con alimentación y en ayunas se incrementaron tanto en ambos grupos de estudio en comparación con el control.

5    Tabla 14: Grasa total del cuerpo

|                              | Grasa Corporal |      |
|------------------------------|----------------|------|
|                              | (g)            | (%)  |
| Control                      | 33             | 62.0 |
| THCV + CBD (ambos 0.3 mg/kg) | 33             | 61.5 |
| THCV + CBD (ambos 3.0 mg/kg) | 31             | 60.0 |

La cantidad de grasa corporal en los animales tratados con la combinación de THCV + CBD tuvo una tendencia a la reducción particularmente a una dosis mayor. Se debe notar que cualquier efecto pudo haber sido enmascarado por una toma incrementada de alimento.

15    Tabla 15: Longitud Ano - Nariz

|                              | Longitud |
|------------------------------|----------|
|                              | (mm)     |
| Control                      | 92.3     |
| THCV + CBD (ambos 0.3 mg/kg) | 92.5     |
| THCV + CBD (ambos 3.0 mg/kg) | 91.7     |

Tabla 16: Niveles de Triglicérido

|                              | Niveles de Triglicérido<br>([Triglicérido de la sangre]<br>mmol / L) |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Control                      | 0.42                                                                 |
| THCV + CBD (ambos 0.3 mg/kg) | 0.55                                                                 |
| THCV + CBD (ambos 3.0 mg/kg) | 0.62                                                                 |

El nivel de triglicérido se incrementó ligeramente tanto con  
5 el THCV + CBD a baja y alta dosis.

Tabla 17: Niveles de Colesterol total

|                              | Niveles de Colesterol<br>([Colesterol de la sangre]<br>mmol / L) |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Control                      | 5.5                                                              |
| THCV + CBD (ambos 0.3 mg/kg) | 7.2                                                              |
| THCV + CBD (ambos 3.0 mg/kg) | 4.1                                                              |

10 Como se puede ver de lo anterior la concentración del  
colesterol total en la sangre se redujo de manera notoria  
mediante la dosis mayor de THCV + CBD combinado.

Tabla 18: Niveles de Colesterol HDL

|                              |                                                                          |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                              | Niveles de Colesterol HDL<br>([Colesterol HDL de la sangre]<br>mmol / L) |
| Control                      | 2.00                                                                     |
| THCV + CBD (ambos 0.3 mg/kg) | 3.25                                                                     |
| THCV + CBD (ambos 3.0 mg/kg) | 3.00                                                                     |

La Tabla anterior demuestra que la concentración del colesterol HDL en la sangre se incrementó de manera dramática tanto por las dosis baja como alta de la combinación de THCV + CBD.

**Conclusiones:**

- El THCV + CBD BDS puro reduce el porcentaje de grasa corporal;
- El THCV + CBD BDS puro incrementa significativamente el gasto de energía (dosis baja y alta);
- El THCV + CBD BDS puro produjo una mayor reducción en los niveles de colesterol total (alta dosis);
- El THCV + CBD BDS puro produjo un incremento principal en los niveles de colesterol HDL (niveles bajos y altos de dosis).

Ejemplo 3:

El ejemplo descrito atrás investigó si los cannabinoides, canabidiol (CBD) y tetrahidrocanabivarina (THCV), actúan por vía del receptor activado por el proliferador de peroxisoma gama (PPAR $\gamma$ ), que se conoce porque se activa mediante  $\Delta^9$ -tetrahidrocanabinol.

10 Los agonistas de la isoforma PPAR $\gamma$  mejoran la sensibilidad a la insulina y se utilizan a menudo en el manejo de diabetes tipo 2. Adicionalmente, los agonistas de PPAR $\gamma$  han mostrado tener efectos cardiovasculares positivos, los cuales incluyen evidencia in vitro de disponibilidad creciente de óxido  
15 nítrico (NO), y reducciones in vivo en la presión sanguínea y atenuación de la aterosclerosis.

Algunos de los efectos benéficos de los ligandos PPAR $\gamma$  son efectuados por las acciones antiinflamatorias de la  
20 activación PPAR $\gamma$ , incluyendo la inhibición de las citoquinas pro-inflamatorias, incrementando las citoquinas antiinflamatorias, y la inhibición de la expresión de la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS). Por lo tanto se cree que el uso de los ligandos PPAR $\gamma$  podría ser una opción  
25 de tratamiento útil en el manejo farmacéutico del síndrome metabólico o enfermedades y condiciones asociadas con el riesgo creciente del síndrome metabólico, y por lo tanto

puede contra restar los efectos colaterales asociados con el uso de medicamentos antisicóticos atípicos.

Estudios vasculares in vitro se llevaron a cabo en aortas  
5 aisladas de ratas mediante miografía alámbrica. La activación  
PPAR $\gamma$  se investigó utilizando ensayos de gen reportero, un  
ensayo unido a competición PPAR $\gamma$  y un ensayo de adipogénesis.  
Tanto el THCV como el CBD se disolvieron en etanol a una  
concentración de almacenamiento de 10 mM y se hicieron  
10 disoluciones adicionales utilizando agua destilada.

### **Resultados:**

#### Efectos dependientes del tiempo del CBD y el THCV en la aorta

15

El CBD (10  $\mu$ M) originó un relajamiento dependiente del tiempo  
significativo de la aorta de la rata comparada con el control  
de vehículo en todos los puntos de tiempo durante el curso de  
2 h (2 h, vehículo  $19.7 \pm 2.4\%$  cf CBD  $69.7 \pm 4.0\%$  de  
20 relajamiento,  $n=13$ ,  $P<0.001$ . Después de 2 h, el relajamiento  
residual (el efecto vaso-relajante del CBD menos el efecto  
vaso-relajante del vehículo y tiempo) fue  $50.1 \pm 3.3\%$  de  
relajamiento.

25 El CBD no tuvo efecto sobre la tensión basal durante el  
tiempo (2 h, vehículo  $-0.02 \pm 0.01$  g cf CBD  $-0.03 \pm 0.01$  g,  
 $n=7$ ).

En la aorta pre-contraída, el THCV (10  $\mu$ M) no tuvo efecto sobre el tono hasta después de 105 minutos, y después de 120 min, el vaso-relajamiento al THCV fue de  $28.7 \pm 4.6$  % de  
5 relajamiento (n=10), comparado con  $15.1 \pm 4.6$  % ( $P < 0.01$ ) en las arterias de control.

En la presencia del antagonista de receptor PPAR $\gamma$  GW9662 (1  $\mu$ M), el efecto vaso-relajante residual del CBD se redujo  
10 significativamente después de 1 h de incubación. El efecto vaso-relajante del CBD fue similar en el endotelio-desnudado y la aorta de control. De manera similar, en la presencia del inhibidor de sintasa de óxido nítrico, L-NAME (300  $\mu$ M), el efecto vaso-relajante residual del CBD no fue diferente a  
15 aquel observado en las condiciones de control.

El antagonista receptor CB $_1$  AM251 (1  $\mu$ M) no afectó significativamente las respuestas vasculares dependientes del tiempo al CBD. El antagonista receptor CB $_2$  SR144528 (1  $\mu$ M)  
20 inhibió significativamente los efectos de vaso-relajamiento residual en el CBD entre 45 min a 90 min. Las arterias pre-tratadas con PTX (200 ng ml $^{-1}$ , 2 h) o con capsaicina (10  $\mu$ M, 1 h) no tuvieron efecto sobre la respuesta vascular al CBD durante el tiempo.

25

Cuando las arterias se contrajeron con un amortiguador alto en potasio, no hubo diferencia en el efecto de vaso-

relajamiento del CBD comparado con el control. En contraste, en vasos donde el tono se indujo con U46619 en un amortiguador libre de calcio, el efecto de vaso-relajamiento del CBD se truncó significativamente comparado con el control.

La potencia y la respuesta de contracción máxima a la reintroducción de calcio en la solución Krebs-Hensleit libre de calcio y alta en potasio se redujo significativamente de una manera dependiente de la concentración la presencia del CBD de 1  $\mu$ M a 30  $\mu$ M. El bloqueador del canal de calcio, verapamilo, originó un vaso-relajamiento significativo de los vasos pre-constreñidos como CBD, aunque con un efecto más rápido.

#### Efectos del tratamiento crónico de ratas con CBD sobre respuestas vasculares en arterias aisladas

Los animales se trataron durante 2 semanas con un vehículo o CBD, y se realizaron investigaciones de función arterial.

En vasos mesentéricos con poca resistencia, las respuestas contráctiles máximas a la metoxamina fueron significativamente inferiores en animales tratados con CBD que en animales tratados con el vehículo ( $R_{\max}$  1.56  $\pm$  0.13 g vs CBD 2.20  $\pm$  0.13 g tensión creciente,  $n=7$ ,  $P<0.001$ ). El tratamiento del CBD originó una disminución adicional en la

potencia de metoxamina ( $pEC_{50}$  veh  $5.94 \pm 0.08$  vs CBD  $5.79 \pm 0.10$ ,  $P < 0.05$ ).

La respuesta máxima a la metoxamina en la aorta también fue  
 5 significativamente mayor en los animales tratados con  
 vehículo ( $2.32 \pm 0.20$  g de tensión creciente,  $n=6$ ) comparado  
 con los animales tratados con CBD ( $1.63 \pm 0.21$  g tensión  
 creciente,  $n=7$ ,  $P < 0.001$ ).

10 El tratamiento repetido con CBD no afectó las respuestas de  
 vaso-relajamiento a acetilcolina en arterias mesentéricas con  
 resistencia pequeña. Sin embargo, en la aorta, el tratamiento  
 del CBD disminuyó significativamente la potencia de la  
 acetilcolina ( $pEC_{50}$  control  $6.17 \pm 0.31$  vs tratado con CBD  
 15  $5.37 \pm 0.40$ ,  $n=6$ ,  $P < 0.01$ ).

#### Ensayos de Transactivación transcripcional

Para determinar si el CBD estimula el  $PPAR\gamma$ , se efectuaron  
 20 ensayos de transactivación en células homólogas que  
 transitoriamente sobre expresan  $PPAR\gamma$  y  $RXR\alpha$  en combinación  
 con el gen reportero luficerasa (3xPPRE TK luc).

En estos ensayos, el agonista  $PPAR\gamma$  sintético rosiglitazona  
 25 ( $10 \mu M$ ) estimuló significativamente la actividad  
 transcripcional del  $PPAR\gamma$  comparado con las células tratadas  
 con vehículo transfectadas con todo el ADN ( $148 \pm 7$  cf  $319 \pm$

7 con relación a la actividad de la luciferasa (por  $\text{ng ml}^{-1}$  de proteína,  $P < 0.01$ ).

De manera similar, el CBD también estimuló significativamente  
5 la actividad transcripcional del PPAR $\gamma$  comparado con las células no tratadas a 10  $\mu\text{M}$  ( $305 \pm 18$  con relación a la actividad de la luciferasa ,  $P < 0.01$ ) y 20  $\mu\text{M}$  ( $470 \pm 37$  con relación a la actividad de la luciferasa ,  $P < 0.01$ ) de una manera dependiente de la concentración.

10

El THCV no tuvo efecto sobre la actividad transcripcional PPAR $\gamma$  en ninguna concentración probada.

#### Inducción de la diferenciación del adiposito

15

Las células 3T3L1 se cultivaron hasta que fueron confluentes y luego se trataron durante 8 días con CBD o rosiglitazona. Las células fueron fijadas y teñidas con Oil Red 0 para identificar las gotas de grasa, cuya presencia indica la  
20 diferenciación de fibroblastos en adipositos. Las células no tratadas mostraron algunos signos de diferenciación, pero la mayoría de células retuvieron su forma de uso con poco Oil Red 0 que lo tiñe. La rosiglitazona indujo la diferenciación de las células 3T3 L1 a los adipositos, como se evidenció por  
25 las grandes cantidades de Oil Red 0 que lo tiñe indicando una acumulación de gotas de grasa dentro del citoplasma. En la presencia del CBD, los signos de la acumulación de gotas de

grasa fueron aparentes a todas las concentraciones probadas de una manera dependiente de concentración.

### **Conclusiones:**

5

Estos datos suministran evidencia fuerte de que el CBD es un agonista PPAR $\gamma$ , y sugiere unos medios novedosos por medio de los cuales los efectos del CBD se podrían efectuar. A la luz de la evidencia emergente de que los ligandos de PPAR $\gamma$  tienen efectos benéficos en la diabetes tipo 2, el sistema cardiovascular y potencialmente en una amplia variedad de otros trastornos que incluyen cáncer, trastornos gastroinflamatorios, y muchas enfermedades de la piel, estos datos suministran evidencia de que los cannabinoides podrían ser útiles en, entre otras cosas, la prevención de los síntomas metabólicos asociados con el uso de fármacos antipsicóticos.

20

### **Ejemplo 4**

#### **Metodología**

25

El comportamiento de evitación acondicionada se evaluó utilizando dos cajas de transporte automatizadas (46W x 19.5D x 20H cm, BIO MEDICA, Ltd) cada una colocada en una cámara atenuada al sonido. Cada ensayo consistió de un tono de prevención de 10s (un tono de 105 dB) como un estímulo

acondicionado (CS) seguido por un choque de pie de 10s (1 mA) como un estímulo no condicionado (US) u 15 - 75 (media; 45) s de intervalo entre ensayos. El US se determinó cuando el animal saltó sobre el zarzo de un compartimiento al otro o después del corte de tiempo de 10s. Cada rata se colocó en uno de los compartimientos de la caja lanzadera y se le permitió explorar libremente ésta durante 1 min antes del primer ensayo. Durante la sesión de entrenamiento, se registraron tres clases de respuesta:

10

- Si el cruce ocurrió en respuesta al CS solo, se registró un CAR;

15

- Si el cruce ocurrió durante el período en el cual se presentó el US, se registró una respuesta de escape;

- Si la rata falló en reaccionar, se registró una falla de escape (EF).

## 20 **Animales**

Especies/Cepa: rata / Wistar

Abastecedor: Japan SLC, Inc

Sexo: macho

25 Edad (al momento de iniciar la sesión de entrenamiento): 6 semanas

Cuando el animal completó exitosamente un 75% de la tasa de evitación (15 CAR / 20 ensayos) durante 3 sesiones de ensayo consecutivas, se definió como un CAR bien entrenado y se utilizó para evaluar los efectos de compuestos el día siguiente.

El régimen de dosificación para el CBD es como se ilustra en la Fig. 1 y para el THCV se ilustra en la Fig. 2 (Vehículo 1: 5% de goma arábica, Vehículo 2: EtOH: chremohor: solución salina = 1 : 1 : 18).

El CBD y THCV se sintetizaron y se utilizaron en este ejemplo.

## Resultados

### Ejemplo 4

i) Efecto del Aripoprazol APZ(7.5mg/kg po) y THCV (60mg/kg ip) a niveles de dosis sub efectiva (cuando se utilizó solo)

Los resultados se ilustran en la Fig. 3 la cual es una gráfica de barras que muestra el efecto de:

- Vehículo 1 y vehículo 2;
- APZ y Vehículo 2
- THCV y Vehículo 1; y

- APZ y THCV.

De manera sorprendente se detectó un efecto de combinación.

5 \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 (versus grupo de combinación) por una prueba Dunnett de 2 colas, n = 9 - 10

Vehículo 1: 5% de goma arábiga

Vehículo 2: EtOH: chremohor: solución salina = 1 : 1 : 18

10 **ii) Efecto del Aripoprazol APZ(15mg/kg po) y THCV (60mg/kg ip) a niveles de dosis efectiva (cuando se utilizó APZ solo)**

Los resultados se ilustran en la Fig. 4 que es una gráfica de  
15 barras que muestra el efecto de:

- Vehículo 1 y vehículo 2;
- APZ y Vehículo 2
- THCV y Vehículo 1; y
- 20 • Concentración de APZ y THCV.

De nuevo se observó un efecto de combinación en estas dosis en el CAR.

25 \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 (versus grupo de combinación) mediante una prueba Dunnett de 2 colas, n = 12

#p <0.05 (versus Vehículo + grupo 2) mediante la prueba  
Dunnett de 2 colas

Vehículo 1: 5% de goma arábica,

Vehículo 2: EtOH: chremohor: solución salina = 1 : 1 : 18

5

### **Ejemplo 5**

**Efecto del CBD y el THCV sobre la Catalepsia (5a) y Ptosia  
(5b)**

10

### **Metodología**

#### **Animales**

15 Especies/Cepa: rata / Wistar

Abastecedor: Japan SLC, Inc

Sexo: macho

Edad (en el día de la prueba): 6 - 7 semanas

20 Los animales se sometieron a un protocolo como se ilustró en  
la Fig. 5.

Vehículo 1: 5% de goma arábica,

Vehículo 2: EtOH: chremohor: solución salina = 1:1:18

25

Las ratas ayunaron desde las 6 PM del día anterior al  
experimento hasta sacrificio. Las ratas se pesaron y se  
administró oralmente aripiprazol (PO). Luego, las se les

58

inyectó intraperitonealmente (IP) cannabinoides (CBD y THCV) 1 hora después de administración del aripiprazol. Se observó catalepsia y ptosis a las 2, 4, 6 y 8 horas después de la administración del aripiprazol. Para medición de la  
 5 catalepsia, se efectuaron observaciones tres veces en cada punto de tiempo de observación. Los animales se forzaron para colgar de su pata delantera derecha sobre el borde superior de un tarro de acero (diámetro: 6 cm, altura: 10 cm). Cuando los animales permanecieron en su posición vertical no natural  
 10 durante 30 segundos o más, se juzgó que tenían respuestas positivas a la catalepsia.

La medición de ptosis se efectuó como sigue. Cada animal se tomó individualmente de la jaula hogar y se puso sobre la  
 15 mano del experimentador para observar los ojos. Se determinó la calificación de ptosis para ambos ojos como se describe adelante, y las calificaciones para los dos ojos se agregaron para obtener la calificación total (calificación máxima, 8)

- 20        0: Normal
- 1: ptosis media (párpado superior cubierto 1/4 del ojo)
- 2: ptosis moderada (párpado superior cubierto 1/2 del  
           ojo)
- 3: ptosis severa (párpado superior del ojo cubierto 3/4  
 25 del ojo)
- 4: ptosis completa (párpado superior del ojo cubierto el  
           ojo completo)

## Resultados

### Ejemplo 5a

5 Los resultados en diferentes dosis se muestran gráficamente en las Figs. 6a/6b (APZ/CBD) y Figs. 6a/6c (APZ/THCV).

Por comparación de la Fig. 6a con la Fig. 6b es evidente que el CBD (120 mg/kg, ip) disminuyó significativamente la catalepsia inducida por Aripiprazol en ratas (total, p = 0.0286; 8hr, p = 0.0339, por ecuaciones de estimación generalizadas). Es decir, se detectó un efecto de combinación.

15 n = 8

Vehículo 1: 5% de goma arábica, Vehículo 2: EtOH: chremohor: solución salina = 1:1:18

De manera similar, por comparación de la Fig. 6a con la Fig. 6c es evidente que el THCV (60 mg/kg, ip) disminuyó significativamente la catalepsia inducida por Aripiprazol en ratas (total, p = 0.0073; 8hr, p = 0.0060, mediante ecuaciones de estimación generalizada). Es decir, se detectó un efecto de combinación.

25

n = 8

Vehículo 1: 5% de goma arábica, Vehículo 2: EtOH: chremohor: solución salina = 1:1:18

El CBD y el THCV se sintetizaron y se utilizaron en este ejemplo.

## 5 Ejemplo 5b

Los resultados se muestran de nuevo gráficamente en las Figs. 7 (CBD) y 8 (THCV).

10 De la Fig. 7 es evidente que el CBD (120 mg/kg, ip) disminuyó significativamente la ptosis inducida por Aripiprazol en ratas (Fármaco (CBD),  $p < 0.01$ ; Interacción,  $p < 0.01$ , mediante un ANOVA de dos vías). Es decir, se detectó un efecto de combinación.

15

\*\* $p < 0.01$  mediante la prueba de Suma de Rango Wilcoxon con una corrección de Bonferroni,  $n = 8$ ,

Vehículo 1: 5% de goma arábica,

Vehículo 2: EtOH: chremohor: solución salina = 1 : 1 : 18

20

De manera similar de la Fig. 8, es evidente que el THCV (60 mg/kg, ip) disminuyó significativamente la ptosis inducida por Aripiprazol en ratas (Fármaco (THCV),  $p < 0.01$ ; Interacción,  $p < 0.01$ , mediante un ANOVA de dos vías). Es

25

decir, se detectó un efecto de combinación.

\* $p < 0.05$  mediante la prueba de Suma de Rango Wilcoxon con una corrección de Bonferroni,  $n = 8$ ,

Vehículo 1: 5% de goma arábica,

Vehículo 2: EtOH: chremohor: solución salina = 1 : 1 : 18

El CBD y el THCV se sintetizaron y se utilizaron en este  
5 ejemplo.

Estos ejemplos, junto con la evidencia previamente reportada,  
demostraron como el uso de un número de diferentes fito-  
canabinoides en combinación con medicamentos antisicóticos  
10 podría ser un tratamiento más benéfico que el uso de la  
medicación antisicótica sola en la medida en que ellos son  
capaces de la reducción o la remoción de los efectos  
colaterales indeseables de los fármacos antisicóticos y puede  
suministrar además efectos antisicóticos adicionales.

15

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de uno o más fito-cannabinoides con uno o más medicamentos antipsicóticos en la elaboración de una formulación farmacéutica para uso en la prevención o tratamiento de psicosis o en un trastorno psicótico, en donde el uno o más fito-cannabinoides se administran separadamente, secuencialmente o simultáneamente con uno o más medicamentos antipsicóticos.
2. Uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde uno o más de los fito-cannabinoides se toman del grupo: canabidiol (CBD); ácido canabidiólico (CBDA); tetrahidrocanbidiivarina (THCV); ácido tetrahidrocanbidiivarinino (THCVA); canabicromeno (CBC); ácido canabicroménico (CBCA); canabigerol (CBG) y ácido canabigerólico (CBGA).
3. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde uno o más de los fito-cannabinoides están presentes en la forma de un extracto de planta de cannabis, que depende de la composición del extracto, puede tener toda o una proporción del THC o THCA removido de manera selectiva.

4. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el fito-canabinoide es una sustancia farmacéutica botánica.
- 5 5. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sustancia farmacéutica botánica comprende todos los fito-canabinoides de ocurrencia natural en la planta.
- 10 6. Uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el fito-canabinoide está en una forma sustancialmente pura.
- 15 7. Uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el fito-canabinoide está en una forma aislada.
8. Uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el fito-canabinoide está en una forma sintética.
- 20 9. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el fito-canabinoide combinado con el medicamento antisicótico se formula como una composición farmacéutica que
- 25 comprende además uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

10. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el uno o más de los medicamentos antisicóticos son medicamentos antisicóticos atípicos.

5

11. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el medicamento antisicótico atípico se toma del grupo: aripiprazol; risperidona; paliperidona; ziprasidona; olanzapina; quetiapina; clozapina; sulpirido; amisulprida; iloperidona; cariprazina; asenapina.

10

12. Uso como se reivindica en la reivindicación 11, en donde el medicamento antisicótico atípico es aripiprazol.

15

13. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la psicosis o el trastorno sicótico que se va a tratar se toma del grupo: esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme (episodio esquizofrénico agudo); trastorno esquizoafectivo; trastorno bipolar I (manía, trastorno maniaco, psicosis maniaco-depresiva); trastorno bipolar II; trastorno depresivo mayor con característica sicótica (depresión sicótica); trastornos de delirio (paranoia); trastorno sicótico compartido (trastorno de paranoia compartida); trastorno sicótico breve (otras psicosis reactivas y

20

25

no especificadas); trastorno sicótico no especificado de otra manera (psicosis no especificada); trastorno de personalidad paranoide; trastorno de personalidad esquizoide; y trastorno de personalidad esquizotipal.

5

14. Uso de uno o más fito-cannabinoides con uno o más medicamentos antipsicóticos en la elaboración de una formulación farmacéutica para uso en la prevención o tratamiento de psicosis o un trastorno sicótico en  
10 niños y jóvenes, en donde el uno o más fito-cannabinoides se administran separadamente, secuencialmente o simultáneamente al uno o más medicamentos antipsicóticos.

15 15. Un método para el tratamiento o prevención de psicosis o un trastorno sicótico, que comprende administrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más fito-cannabinoides con uno o más medicamentos  
20 antipsicóticos, en donde el uno o más cannabinoides se administran separadamente, secuencialmente o simultáneamente al uno o más medicamentos antipsicóticos.

25 16. Un método para el tratamiento o prevención de psicosis o un trastorno sicótico en un niño o joven, que comprende administrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o

más fito-cannabinoides en combinación con uno o más medicamentos antisicóticos, en donde el uno o más fito-cannabinoides se administran separadamente, secuencialmente o simultáneamente al uno o más medicamentos antisicóticos.

5

17. Una formulación farmacéutica para uso en la prevención o tratamiento de psicosis o un trastorno sicótico, que comprende uno o más fito-cannabinoides y uno o más medicamentos antisicóticos, para la administración separadamente, secuencialmente o simultáneamente.

10

Fig 1

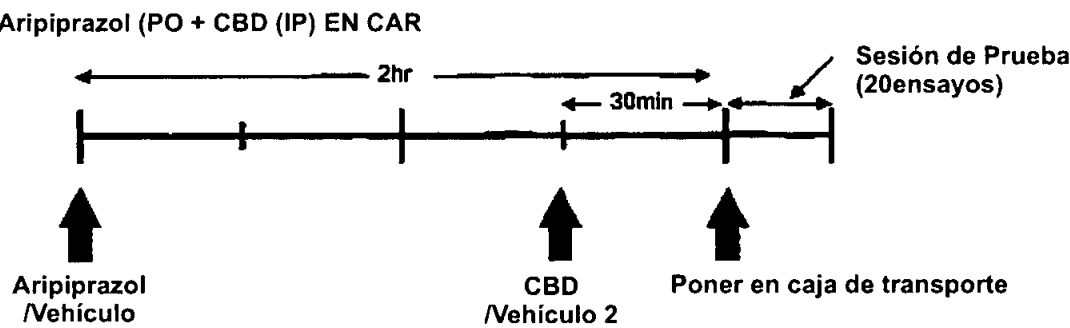


Fig 2

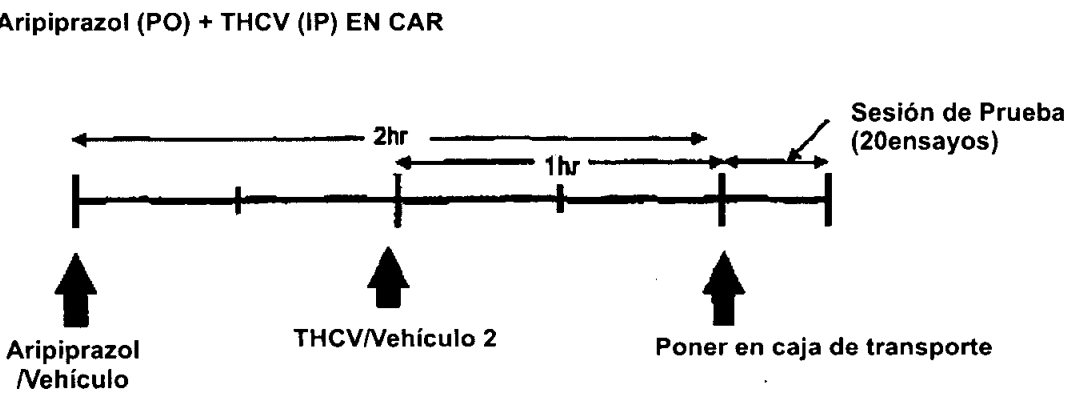


Fig 3  
Efecto de combinación de Aripiprazol y THCv en CAR (1)

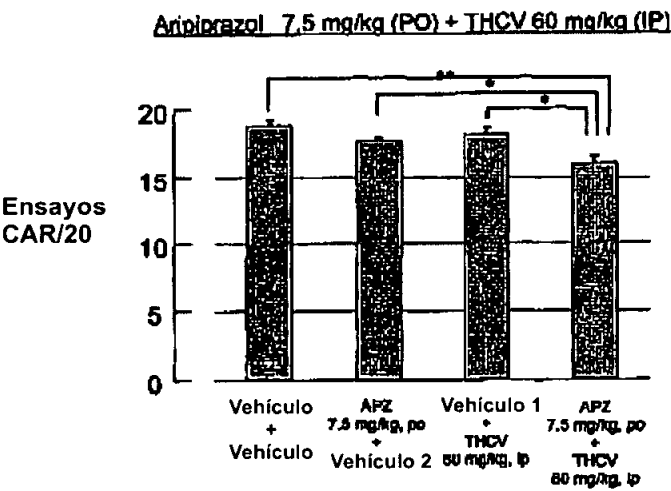


Fig 4

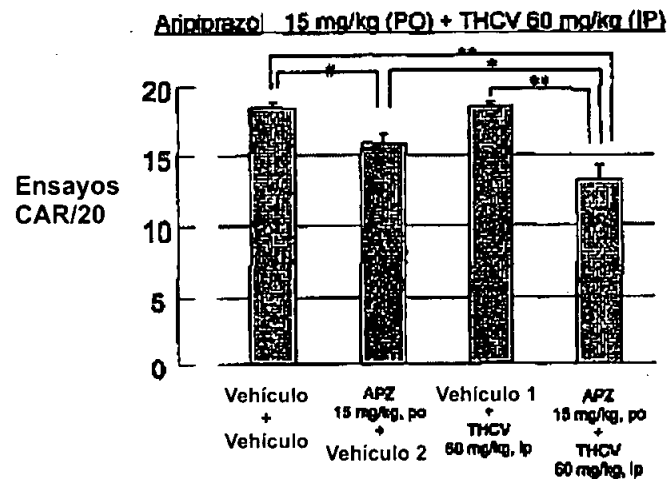


Fig 5  
Aripiprazol (PO) + CBD/THCV (IP) en Tosis y Catalepsia

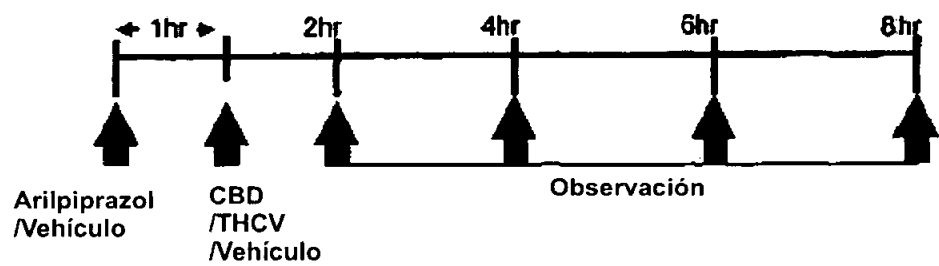


Fig 6a  
Efecto de combinación de CBD/THCV en Catalepsia inducida por Aripiprazol

Aripiprazol 30, 60, 120 mg/kg (PO) + Vehículo 2

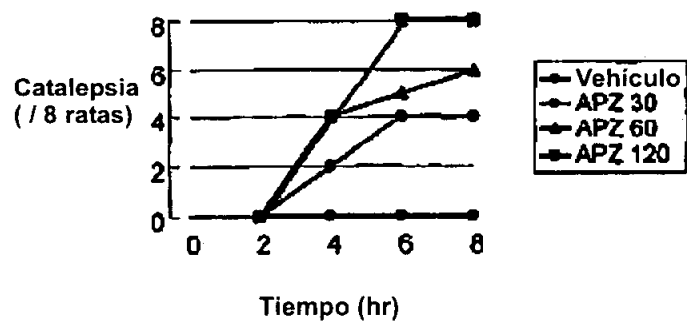


Fig 6b

Efecto de combinación de CBD/THCV en Catalepsia inducida por Aripiprazol

Aripiprazol 30, 60, 120 mg/kg (PO) + CBD 120 mg/kg (IP)

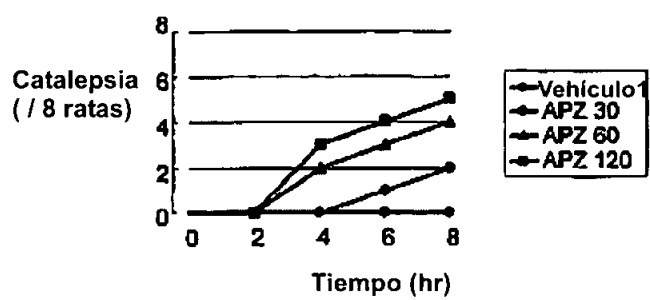


Fig 6c

Efecto de combinación de CBD/THCV en Catalepsia inducida por Aripiprazol

Aripiprazol 30, 60, 120 mg/kg (PO) + THCV 60 mg/kg (IP)

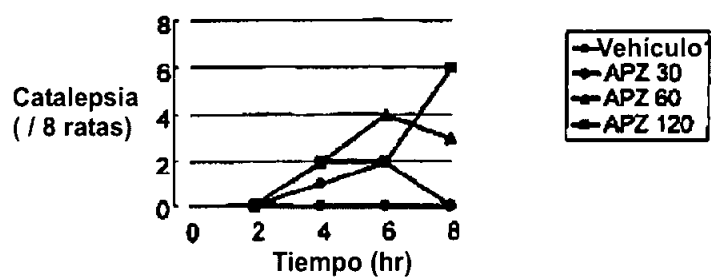
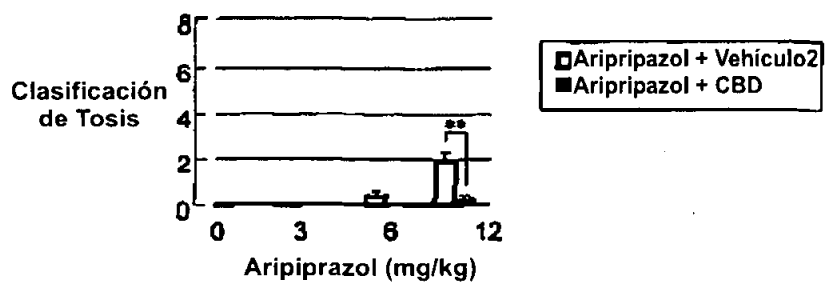


Fig 7

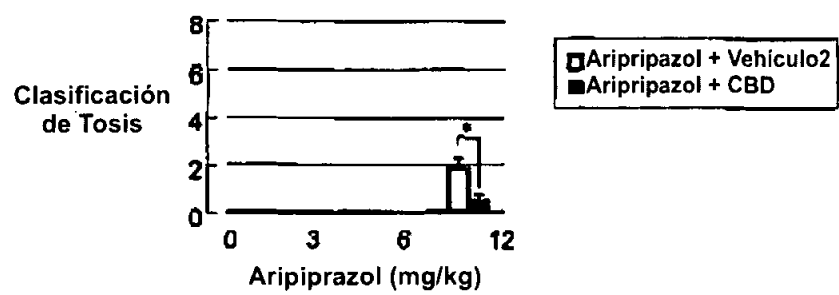
Efecto de combinación de CBD en Tosis inducida por Aripiprazol

Aripiprazol 30, 60, 120 mg/kg (PO) + CBD 120 mg/kg (IP)



Efecto de combinación de THCV en Tosis inducida por Aripiprazol

Aripiprazol 30, 60, 120 mg/kg (PO) + TCHV 60 mg/kg (IP)



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
16 July 2009 (16.07.2009)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2009/087351 A1**

(51) International Patent Classification:

A61K 36/185 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
A61K 31/352 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)  
A61K 31/35 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)  
A61K 31/05 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2008/004217

(22) International Filing Date:

17 December 2008 (17.12.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0800390.7 4 January 2008 (04.01.2008) GB

(71) Applicants (for all designated States except US): **GW PHARMA LIMITED** [GB/GB]; Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JR (GB). **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LIMITED** [JP/JP]; 2-9, Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KIKUCHI, Tet-suro** [JP/JP]; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 10F Kitahama TNK Building, 1-7-1 Doshomachi, Chuo-ku, Osaka 541-0045 (JP). **MAEDA, Kenji** [JP/JP]; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 10F Kitahama TNK Building, 1-7-1 Doshomachi, Chuo-ku, Osaka 541-0045 (JP). **GUY, Geoffrey** [GB/GB]; GW Pharma Limited, Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JR (GB). **ROBSON, Philip** [GB/GB]; GW Pharma Limited, Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ (GB). **STOTT, Colin** [GB/GB]; GW Pharma Limited, Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ (GB).

(74) Agent: **ENTRLPNEUR LIMITED**; Office 16, Egerton House, 2 Tower Road, Birkenhead, Wirral CH41 1FN (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: USE OF CANNABINOIDS IN COMBINATION WITH AN ANTI-PSYCHOTIC MEDICAMENT

(57) Abstract: The present invention relates to the use of one or more cannabinoids in combination with one or more anti-psychotic medicaments for use in the prevention or treatment of psychosis and psychotic disorders. Preferably the one or more cannabinoids are taken from the group: cannabidiol (CBD); cannabidiolic acid (CBDA); tetrahydrocannabidivarin (THCV); tetrahydrocannabidivarinin acid (THCVA); cannabichromene (CBC); cannabichromenic acid (CBCA); cannabigerol (CBG) and cannabigerolic acid (CBGA). Preferably the anti-psychotic medication is an atypical anti-psychotic medication.

WO 2009/087351 A1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2008/004217

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. A61K36/185 A61K31/352 A61K31/35 A61K31/05 A61K45/06<br>A61P25/18 A61P25/22                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61K A61P<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE, BIOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                  |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No.                                            |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | WO 2007/144628 A (GW PHARMA LTD [GB]; MUSTY RICHARD [US]; DEYO RICHARD [US])<br>21 December 2007 (2007-12-21)                                                                                                                                                                          | 1-17                                                             |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | claims 1,2,7,13-17<br>page 10, lines 17-29                                                                                                                                                                                                                                             | 1-10,<br>13-17                                                   |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | WO 2006/017892 A (ICE NORTHERN SYDNEY AND CENTRA [AU]; COULSTON CARISSA MAREE [AU]; TENN) 23 February 2006 (2006-02-23)<br>page 6, lines 22-26<br>page 7, lines 15-20<br>page 16, lines 12-31<br>page 18, lines 17,18<br>page 19, lines 4,5<br>claims 2,6,17,22,23,27<br>-----<br>-/-- | 1-17                                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                  |
| * Special categories of cited documents :<br>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>*E* earlier document but published on or after the international filing date<br>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.<br>*&* document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                  |
| Date of the actual completion of the international search<br>30 April 2009                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Date of mailing of the international search report<br>14/05/2009 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Authorized officer<br>Lemarchand, Aude                           |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2008/004217

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                         | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2005/000830 A (GW PHARMA LTD [GB]; MUSTY RICHARD E [US]; DEYO RICHARD [US])<br>6 January 2005 (2005-01-06)<br>cited in the application<br>claims 7-10,12-18                                                                                                                                                                             | 1-10,<br>13-17        |
| X         | RUSSO ET AL: "A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol"<br>MEDICAL HYPOTHESES, EDEN PRESS, PENRITH, US,<br>vol. 66, no. 2,<br>1 January 2006 (2006-01-01), pages 234-246, XP005198767<br>ISSN: 0306-9877<br>page 237; figure 3<br>page 238, right-hand column, paragraph 5 | 1,3-10,<br>13-17      |
| Y         | WO 2006/054057 A (GW PHARMA LTD [GB]; GUY GEOFFREY [GB]; PERTWEE ROGER [GB])<br>26 May 2006 (2006-05-26)<br>cited in the application<br>claims 2,4,5,8-11,13                                                                                                                                                                               | 1-17                  |
| Y         | ZUARDI A W ET AL: "Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug"<br>BRAZILIAN JOURNAL OF MEDICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH 200604 BR,<br>vol. 39, no. 4, April 2006 (2006-04), pages 421-429, XP002526031<br>ISSN: 0100-879X 1678-4510<br>the whole document                                                         | 1-17                  |
| T         | MOREIRA F A ET AL: "Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice"<br>EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER BV, NL,<br>vol. 512, no. 2-3,<br>11 April 2005 (2005-04-11), pages 199-205, XP004850149<br>ISSN: 0014-2999<br>page 204, left-hand column, lines 4-6                                   | 1-17                  |
| P,A       | WO 2008/133884 A (COMBINATORX INC [US]; CHDI INC [US]; JIN XIAOWEI [US]; STAUNTON JANE []) 6 November 2008 (2008-11-06)<br>claim 49                                                                                                                                                                                                        | 1-17                  |
|           | -/--                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                       |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2008/004217

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                |                       |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                             | Relevant to claim No. |
| P,A                                                  | D'AGOSTINO A ET AL: "Therapeutic targets for schizophrenia"<br>DRUGS OF THE FUTURE 200811 ES,<br>vol. 33, no. 11, November 2008 (2008-11),<br>pages 981-989, XP009116166<br>ISSN: 0377-8282<br>pages 983-984; table I<br>----- | 1-17                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/004217

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2007144628                             | A | 21-12-2007          | CA 2655094 A1              | 21-12-2007          |
|                                           |   |                     | EP 2037901 A1              | 25-03-2009          |
|                                           |   |                     | US 2008031977 A1           | 07-02-2008          |
| WO 2006017892                             | A | 23-02-2006          | NONE                       |                     |
| WO 2005000830                             | A | 06-01-2005          | EP 1644349 A1              | 12-04-2006          |
| WO 2006054057                             | A | 26-05-2006          | AU 2005305675 A1           | 26-05-2006          |
|                                           |   |                     | CA 2586358 A1              | 26-05-2006          |
|                                           |   |                     | EP 1811983 A2              | 01-08-2007          |
|                                           |   |                     | KR 20070089151 A           | 30-08-2007          |
|                                           |   |                     | US 2008119544 A1           | 22-05-2008          |
| WO 2008133884                             | A | 06-11-2008          | NONE                       |                     |

# PATENT COOPERATION TREATY

166022wo  
1

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

## PCT

To:

ENTRLEPNEUR LIMITED  
Office 16, Egerton House  
2 Tower Road  
Birkenhead, Wirral  
CH41 1FN  
GRANDE BRETAGNE

RECEIVED

15 MAY 2009

Scanned  
16/5/09

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND  
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL  
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

19 MAY 2009 11:00

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference

GWP-OTS P001 W0

Date of mailing  
(day/month/year)

14/05/2009

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/GB2008/004217

International filing date  
(day/month/year)

17/12/2008

Applicant

GW PHARMA LIMITED

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

**When?** The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

**Where?** Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

### 4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Paterilaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Saskia Stark

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

### INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

#### What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

**When?** Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

#### Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

**How?** Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

#### What documents must/may accompany the amendments?

##### Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:  
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:  
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:  
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or  
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:  
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

### "Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

**It must be in the language in which the international application is to be published.**

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

### Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1b/s(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43b/s.1(c)).

### Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                          |                                                                                                  |                                                         |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>GWP-OTS P001 WO | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, Item 5 below. |                                                         |
| International application No.<br>PCT/GB2008/004217       | International filing date (day/month/year)<br>17/12/2008                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>04/01/2008 |
| Applicant<br><br>GW PHARMA LIMITED                       |                                                                                                  |                                                         |

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

### 1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed  
☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6b/s(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
☐ as suggested by the applicant  
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention  
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2008/004217

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K36/185 A61K31/352 A61K31/35 A61K31/05 A61K45/06  
A61P25/18 A61P25/22

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                          | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y a)      | WO 2007/144628 A (GW PHARMA LTD [GB];<br>MUSTY RICHARD [US]; DEYO RICHARD [US])<br>21 December 2007 (2007-12-21)                                                                                                                                                            | 1-17                  |
| X         | claims 1,2,7,13-17<br><br>page 10, lines 17-29                                                                                                                                                                                                                              | 1-10,<br>13-17        |
| X b)      | WO 2006/017892 A (ICE NORTHERN SYDNEY AND<br>CENTRA [AU]; COULSTON CARISSA MAREE [AU];<br>TENN) 23 February 2006 (2006-02-23)<br>page 6, lines 22-26<br>page 7, lines 15-20<br>page 16, lines 12-31<br>page 18, lines 17,18<br>page 19, lines 4,5<br>claims 2,6,17,22,23,27 | 1-17                  |
|           | -----<br>-/--                                                                                                                                                                                                                                                               |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 April 2009

Date of mailing of the international search report

14/05/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lemarchand, Aude

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

# PCT

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY  
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference  
see form PCT/ISA/220

**FOR FURTHER ACTION**  
See paragraph 2 below

International application No.  
PCT/GB2008/004217

International filing date (day/month/year)  
17.12.2008

Priority date (day/month/year)  
04.01.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
INV. A61K36/185 A61K31/352 A61K31/35 A61K31/05 A61K45/06 A61P25/18 A61P25/22

Applicant  
GW PHARMA LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. +49 89 2399 - 0  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of  
this opinion

see form  
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Lemarchand, Aude

Telephone No. +49 89 2399-2715



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2008/004217

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                         | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | c) WO 2005/000830 A (GW PHARMA LTD [GB]; MUSTY RICHARD E [US]; DEYO RICHARD [US])<br>6 January 2005 (2005-01-06)<br>cited in the application<br>claims 7-10,12-18                                                                                                                                                                          | 1-10,<br>13-17        |
| X         | d) RUSSO ET AL: "A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol" MEDICAL HYPOTHESES, EDEN PRESS, PENRITH, US,<br>vol. 66, no. 2,<br>1 January 2006 (2006-01-01), pages 234-246, XP005198767<br>ISSN: 0306-9877<br>page 237; figure 3<br>page 238, right-hand column, paragraph 5 | 1,3-10,<br>13-17      |
| Y         | e) WO 2006/054057 A (GW PHARMA LTD [GB]; GUY GEOFFREY [GB]; PERTWEE ROGER [GB])<br>26 May 2006 (2006-05-26)<br>cited in the application<br>claims 2,4,5,8-11,13                                                                                                                                                                            | 1-17                  |
| Y         | f) ZUARDI A W ET AL: "Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug" BRAZILIAN JOURNAL OF MEDICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH 200604 BR,<br>vol. 39, no. 4, April 2006 (2006-04),<br>pages 421-429, XP002526031<br>ISSN: 0100-879X 1678-4510<br>the whole document                                                      | 1-17                  |
| T         | g) MOREIRA F A ET AL: "Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER BV, NL,<br>vol. 512, no. 2-3,<br>11 April 2005 (2005-04-11), pages 199-205, XP004850149<br>ISSN: 0014-2999<br>page 204, left-hand column, lines 4-6                                   | 1-17                  |
| P,A       | h) WO 2008/133884 A (COMBINATORX INC [US]; CHDI INC [US]; JIN XIAOWEI [US]; STAUNTON JANE [US]) 6 November 2008 (2008-11-06)<br>claim 49                                                                                                                                                                                                   | 1-17                  |

-/--

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2008/004217

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                    | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| P, A      | D'AGOSTINO A ET AL: "Therapeutic targets for schizophrenia"<br>DRUGS OF THE FUTURE 200811 ES,<br>vol. 33, no. 11, November 2008 (2008-11),<br>pages 981-989, XP009116166<br>ISSN: 0377-8282<br>pages 983-984; table I | 1-17                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/004217

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2007144628                             | A | 21-12-2007          | CA 2655094 A1              | 21-12-2007          |
|                                           |   |                     | EP 2037901 A1              | 25-03-2009          |
|                                           |   |                     | US 2008031977 A1           | 07-02-2008          |
| WO 2006017892                             | A | 23-02-2006          | NONE                       |                     |
| WO 2005000830                             | A | 06-01-2005          | EP 1644349 A1              | 12-04-2006          |
| WO 2006054057                             | A | 26-05-2006          | AU 2005305675 A1           | 26-05-2006          |
|                                           |   |                     | CA 2586358 A1              | 26-05-2006          |
|                                           |   |                     | EP 1811983 A2              | 01-08-2007          |
|                                           |   |                     | KR 20070089151 A           | 30-08-2007          |
|                                           |   |                     | US 2008119544 A1           | 22-05-2008          |
| WO 2008133884                             | A | 06-11-2008          | NONE                       |                     |

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/GB2008/004217

---

**Box No. I Basis of the opinion**

---

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
  - ☒ the international application in the language in which it was filed
  - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material:
    - ☐ a sequence listing
    - ☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material:
    - ☐ on paper
    - ☐ in electronic form
  - c. time of filing/furnishing:
    - ☐ contained in the international application as filed.
    - ☐ filed together with the international application in electronic form.
    - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

---

**Box No. II Priority**

---

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/GB2008/004217

---

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

---

**1. Statement**

|                               |             |                    |
|-------------------------------|-------------|--------------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | <u>11-12</u>       |
|                               | No: Claims  | <u>1-10, 13-17</u> |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims |                    |
|                               | No: Claims  | <u>1-17</u>        |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-17</u>        |
|                               | No: Claims  |                    |

**2. Citations and explanations**

see separate sheet

---

**Box No. VIII Certain observations on the international application**

---

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

## 1. Prior art

Reference is made to the following documents; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure. Reference to passages cited in respect to each citation in the search report will be made unless otherwise specified.

- D1: WO 2007/144628 A
- ✓ D2: WO 2006/017892 A - *consult*
- D3: WO 2005/000830 A
- ✓ D4: RUSSO ET AL: "A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol" MEDICAL HYPOTHESES, EDEN PRESS, PENRITH, US, vol. 66, no. 2, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 234-246, XP005198767 ISSN: 0306-9877
- D5: WO 2006/054057 A
- ✓ D6: ZUARDI A W ET AL: "Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug" BRAZILIAN JOURNAL OF MEDICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH 200604 BR, vol. 39, no. 4, April 2006 (2006-04), pages 421-429, XP002526031 ISSN: 0100-879X 1678-4510
- ✓ D7: MOREIRA F A ET AL: "Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER BV, NL, vol. 512, no. 2-3, 11 April 2005 (2005-04-11), pages 199-205, XP004850149 ISSN: 0014-2999
- ✓ D8: WO 2008/133884 A
- ✓ D9: D'AGOSTINO A ET AL: "Therapeutic targets for schizophrenia" DRUGS OF THE FUTURE 200811 ES, vol. 33, no. 11, November 2008 (2008-11), pages 981-989, XP009116166 ISSN: 0377-8282

1.1. D1 discloses the use of CBG alone or in combination with CBC or CBD for the treatment of mood disorders (depression).

1.2. D2 discloses the use of cannabis in the treatment of schizophrenia. The cannabis can be in the form of cannabidiol, cannabigerol, cannabichromene, tetrahydrocannabinol, cannabidivarin, cannabadiol or cannabinolic acid. Said treatment is administered to a group of patients suffering from schizophrenia to which a psychiatric medication is already administered. Said medication consists *inter alia* in an antipsychotic drug (haloperidol), an atypical antipsychotic drug (clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine) and neuroleptic injection (flupenthixol decanoate, zuclopenthixol decanoate, fluphenazine decanoate).

1.3. D3 discloses the use of cannabichromene in the manufacture of a medicament for treating mood disorders (e.g. morbid or clinical depression, unipolar mood disorder, bipolar

mood disorder, syndromal depression, panic disorder or anxiety). The preferred composition comprises an extract of at least one cannabis plant, preferably comprising all the naturally occurring cannabinoids in the plants, and enriched for cannabichromene.

1.4. D4 discloses the use of CBD against THC induce anxiety in human.

1.5. D5 discloses the use of THCV for the treatment of schizophrenia.

1.6. D6 discloses the use of CBD as anti psychotic agent in the treatment of schizophrenia. the use of CBD against THC induce anxiety in human is also discussed on page 426, figure 1.

1.7. D7 discloses cannabidiol as atypical antipsychotic agent.

1.8. D8 discloses combination therapies involving inter alia cannabinoids for the treatment of neurological disorders.

1.9. D9 is a review of the common medical treatment of schizophrenia.

#### **Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step, industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

3. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

As a consequence, the present opinion according to claims 15-16 is given based on the alleged effects of the claimed combinations/compositions in therapy.

#### **4. Novelty (Article 33(1) and (2) PCT)**

4.1. The subject-matter of claims 1-10, 13-17 is not new in the light of D1 which discloses cannabigerol (CBG), ie. a *phyto cannabinoid*, together with an *atypical anti-psychotic medicament*, i.e. cannabidiol for the treatment of depression (Article 33(2) PCT).

4.2. The subject-matter of claims 1-11, 13-17 is not new in the light of D2 which discloses the administration of cannabis to patients under antipsychotic medication (i.e. haloperidol, or atypical antipsychotic drug such as clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine) for the treatment of schizophrenia. Other forms of cannabis can be administered, inter alia CBV (Article 33(2) PCT).

4.3. The subject-matter of claims 1-10, 13-17 is not new in the light of D3 (Article 33(2) PCT). D3 claims enriched compositions comprising cannabichromene (CBC=*a phyto cannabinoid*) in an extract comprising all the naturally occurring cannabinoids, for instance cannabidiol (*=atypical anti- psychotic medicament*) for the treatment of depression and panic disorders (see D3, claims 8-9, 13-15).

4.4. The subject-matter of claims 1, 3-10, 13-17 is also not new in the light of D4 when considering the combination of THC (*phyto cannabinoid*) together with CBD (*=atypical anti- psychotic medicament*) which are effective against THC induce anxiety in human (Article 33(2) PCT). For the same reasons, D6 anticipates the subject-matter of these claims.

#### 5. Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT)

5.1. Being not new, the subject-matter of claims 1-11, 13-17 could not be considered to be inventive (Article 33(3) PCT).

5.2. If the novelty objection were overcome, it would appear that the problem of the present Application might not be considered to be solved over the whole phyto cannabinoids of the claims 1, 3-17 considering for instance the disclosures of D4 which shows that THC alone induces anxiety, and that particular ratio of CBD to THC is used to counterbalance this unwanted effect. As such, the solution provided by claims 1, 3-17 would not be considered to be inventive (Art. 33(3) PCT).

5.3. The problem to be solved by the present invention may be regarded as providing a composition/combination therapy for the treatment of psychosis or psychotic disorders. The solution to this problem as proposed in claim 1 of the present application is not considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons: The combination of claim 1 is obvious in view of the prior art at hand as it consists of a mere juxtaposition of active compounds which are all known to be effective in the

treatment of specific type of disease, namely, psychotic disorders.

A skilled person **would** have envisaged the possibility of combining compounds commonly used as monotherapy for the treatment of psychotic disorders (depression, anxiety, schizophrenia), *namely CBD, CBC, THCV* (as disclosed in D1, D3-D7) *and anti-psychotic medicaments*. He **would** have expected the resulting composition to achieve an improved treatment.

Therefore, the present application appears *prima facie* to be based on the different individual effects of compounds already used in same therapeutical area. Such a juxtaposition is considered to be obvious and does not seem to involve any inventive skills when considering the disclosures of present application. The subject-matter of claims 1-17 does not involve an inventive step (Art. 33(3) PCT).

5.4. Considering in addition, the non exhaustive number of possible compositions intended to be protected and the paucity of the experimental data, it does not seem plausible that all combinations implied by claim 1 involve the effects disclosed in Examples 4-5. It should be noted that the alleged unexpected effects of all the claimed combinations are not supported by the experimental data of the application over the whole scope of the claimed subject-matter.

To justify the whole breadth of present claims 1-17, further evidence should therefore be provided which is representative for the large number of combinations of (a) phyto cannabinoids and (b) anti-psychotic medicaments covered by said claims.

Hence, in the absence of said evidence, the subject-matter of claims 1-17 does not involve an inventive step (Art. 33(3) PCT combined with Art. 6 PCT).

5.5. Considering the particular examples of present application, they refer to the effect of two compositions containing a single *anti-psychotic medicament* (Aripiprazole) combined either with THCV or with CBD as phyto cannabinoids in **the management of anxiety (ex. 4) and of side effects induced by the use of said anti-psychotic agent**, ie. catalepsy, ptosis (ex. 5 discloses a cataleptogenicity study which is a model for extrapyramidal side effect). If the claims were restricted to this subject-matter, the latter might be considered to involve an inventive step.

#### Re Item VIII

**Certain observations on the international application**

6.1. The present claim 1 relates to an extremely large number of possible compositions/combination therapies comprising two agents broadly defined as "*phyto-cannabinoid*" and "*an anti-psychotic medicament*".

6.1.1. First it is not clear what "a phyto-cannabinoid" could be and whether it also encompass the plant or isolated compounds such as those defined in claim 2. Since there is apparently no well-accepted meaning for this definition in the field of pharmacy, any claim comprising this expression (e.g. **cl. 1, 3-9, 14-17**) is **not considered to be clear in the sense of Art. 6 PCT**.

In addition, the subject-matter of claim 8, related to synthetic products, might be considered to be paradoxical in relation with the so-called "a phyto-cannabinoid" of claim 1.

Secondly, the expression "*anti-psychotic medicament*" might be considered to be broad and non-limitative. In addition it is not clear whether this class of medicament also encompass compounds identified as "a phyto-cannabinoid" (see paragraph 4.1. and D1).

6.1.2. Sufficient support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the compositions claimed, namely those comprising the phyto-cannabinoids of claim 2 (see also passage on page 13, first paragraph), in particular CBD and THCV together with the anti-psychotic medicaments defined in claim 11 (see also paragraph 3 on page 17), in particular Aripiprazole (page 17, paragraphs 3-4) as supported by the examples of the present Application.

As such, the subject-matter of claims 1-17 does not meet the requirements of Art. 6/5 PCT.

6.2. In claim 3, the wording of the claim states that the :

"phyto-cannabinoids are present in the form of a cannabis plant extract, which depending on the composition of the extract, **may have all or a proportion of THC or THCA selectively removed**".

The use of the term "may" does not restrict the scope of the claims and the feature "*all or a proportion of THC or THCA selectively removed*" was considered to be optional.

6.3. The expression "botanical drug substance" in claims 4-5 is non limitative, vague and unclear and might leave the reader in doubt as to the meaning of the technical

features to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear (Art. 6 PCT).

6.4. Claim 16 comprises all the features of claim 15 and is therefore not appropriately formulated as a claim dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

6.5. Claim 14 comprises all the features of claim 1 and is therefore not appropriately formulated as a claim dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

6.6) The last paragraph on page 44 conveys the paradoxical impression that 1) previously reported evidence provides the solution to the present problem and 2) that the exact effect implied by the use of the claimed combination/composition was not known at the date of filing. In particular, it is not clear whether an improved therapeutic efficacy or an improved management of side effects was discovered in the therapy of psychotic disorders. This lack of clarity of the description leads to a lack of clarity concerning the subject-matter to be protected (Art. 6 PCT).

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| General information                                       | For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Amending claims under Art. 19 PCT                         | Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Filing a demand for international preliminary examination | <p>In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).</p> <p>If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).</p> |
| Filing informal comments                                  | After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| End of the international phase                            | At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Relevant PCT Rules and more information                   | Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

08.FEB.2010\*126367

**PCT**

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
REPORT ON PATENTABILITY  
(PCT Rule 71.1)

|                                                                                                                                                                |                                                                 |                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>To:</b><br><br>Harrison Goddard Foote<br>Orlando House<br>11c Compstall Road<br>Marple Bridge<br>Stockport<br>Greater Manchester SK6 5HH<br>GRANDE BRETAGNE |                                                                 | Date of mailing<br><i>(day/month/year)</i> 02.02.2010 |
| Applicant's or agent's file reference<br>P660221WO                                                                                                             |                                                                 | <b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>                         |
| International application No.<br>PCT/GB2008/004217                                                                                                             | International filing date <i>(day/month/year)</i><br>17.12.2008 | Priority date <i>(day/month/year)</i><br>04.01.2008   |
| Applicant<br>GW Pharma Limited                                                                                                                                 |                                                                 |                                                       |

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br><br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | Authorized Officer<br><br>Stark, Saskia<br><br>Tel. +49 89 2399-4764 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|



**PATENT COOPERATION TREATY**  
**PCT**  
**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY**  
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)  
(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                          |                                                                                                                                                                                      |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>P660221WO</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>FOR FURTHER ACTION</b>                                                |                                                                                                                                                                                      | See Form PCT/PEAA16 |
| International application No.<br><b>PCT/GB2008/004217</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | International filing date ( <i>day/month/year</i> )<br><b>17.12.2008</b> | Priority date ( <i>day/month/year</i> )<br><b>04.01.2008</b>                                                                                                                         |                     |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br><b>INV. A61K36/185</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                          |                                                                                                                                                                                      |                     |
| Applicant<br><b>GW Pharma Limited</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                          |                                                                                                                                                                                      |                     |
| <p>1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>9</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p style="margin-left: 20px;">a. <input checked="" type="checkbox"/> <i>sent to the applicant and to the International Bureau</i> a total of <u>3</u> sheets, as follows:</p> <p style="margin-left: 40px;"><input checked="" type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).</p> <p style="margin-left: 40px;"><input checked="" type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.</p> <p style="margin-left: 20px;">b. <input type="checkbox"/> <i>(sent to the International Bureau only)</i> a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).</p> |                                                                          |                                                                                                                                                                                      |                     |
| <p>4. This report contains indications relating to the following items:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I      Basis of the report</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. II      Priority</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. III      Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. IV      Lack of unity of invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V      Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VI      Certain documents cited</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VII      Certain defects in the international application</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. VIII      Certain observations on the international application</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                          |                                                                                                                                                                                      |                     |
| Date of submission of the demand<br><br><b>2009-11-04</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                          | Date of completion of this report<br><br><b>02.02.2010</b>                                                                                                                           |                     |
| Name and mailing address of the International preliminary examining authority:<br> <b>European Patent Office</b><br><b>D-80298 Munich</b><br><b>Tel. +49 89 2399 - 0</b><br><b>Fax: +49 89 2399 - 4465</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                          | Authorized officer<br><br><b>Lemarchand, Aude</b><br><br>Telephone No. <b>+49 89 2399-2715</b>  |                     |

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/GB2008/004217

---

**Box No. I Basis of the report**

---

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
  - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
    - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
    - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
    - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements\*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

**Description, Pages**

1-44 as originally filed

**Claims, Numbers**

1-17 filed with the letter of 04-11-2009

**Drawings, Sheets**

1/5-5/5 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
  - ☐ the claims, Nos.
  - ☐ the drawings, sheets/figs
  - ☐ the sequence listing (*specify*):
  - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
  - ☒ the claims, Nos. 2-3
  - ☐ the drawings, sheets/figs
  - ☐ the sequence listing (*specify*):
  - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/GB2008/004217

**Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

|                               |             |                       |
|-------------------------------|-------------|-----------------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | <u>1, 4-17</u>        |
|                               | No: Claims  |                       |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | <u>12</u>             |
|                               | No: Claims  | <u>1, 4-11, 13-17</u> |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1, 4-17</u>        |
|                               | No: Claims  |                       |

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**Box No. VIII Certain observations on the International application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**Re Item I**

**Basis of the report**

1.1. The amendments filed with the letter dated 4.11.2009 introduce subject-matter which extends beyond the content of the application as filed, contrary to Article 34(2) (b) PCT. The amendments concerned are the following:

Two new claims were inserted, namely claims 2 and 3 for which no basis is to be found in the original application as filed.

1. Claim 2: the only passage dealing with the feature "*wherein the undesirable side effects that are reduced or removed are selected from the group consisting of obesity, catalepsy and ptosis*" is to be found in the examples 1-2 and 5. These examples are either dedicated to the single use of THCV and/or CBD in the management of obesity (ex. 1-2) or in the use of CBD to decrease Aripiprazole induced catalepsy. Since there is no passage in the original application as filed related to this specific feature in combination with the use of THCV or/and CBD together with the class of atypical anti-psychotic medicament for the treatment of psychosis, the specific examples 1-2 and 5 can not serve as basis for the more general scope of claim 2. This amendment is therefore considered to introduce a subject-matter which extends beyond the content of the application as filed and which is not unambiguously derivable therefrom.
2. Claim 3: the same applies *mutatis mutandis* for the scope of claim 3 in view of the use of the feature "the additional side-effects take a sub-effective dose of the anti-psychotic medicament to an effective dose level". For the same reasons as stated above, example 4 can not serve as sole basis for the subject-matter of claim 3 which is more general. Since there is no passage in the original description as filed related to this specific feature in combination with the use of THCV or/and CBD together with an atypical anti-psychotic medicament for the treatment of psychosis, this amendment is considered to introduce a subject-matter which extends beyond the content of the application as filed and which is not unambiguously derivable therefrom.

1.2. For these reasons, no opinion will be formulated for the subject-matter of claims 2-3.

**Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step, industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

2. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

As a consequence, the present opinion according to claims 15-16 is given based on the alleged effects of the claimed combinations/compositions in therapy.

### 3. Prior art

Reference is made to the following documents D1-D9. Reference to passages cited in respect to each citation in the search report will be made unless otherwise specified.

- D1 WO 2007/144628 A (GW PHARMA LTD [GB]; MUSTY RICHARD [US]; DEYO RICHARD [US]) 21 December 2007 (2007-12-21)
- D2 WO 2006/017892 A (ICE NORTHERN SYDNEY AND CENTRA [AU]; COULSTON CARISSA MAREE [AU]; TENN) 23 February 2006 (2006-02-23)
- D3 WO 2005/000830 A (GW PHARMA LTD [GB]; MUSTY RICHARD E [US]; DEYO RICHARD [US]) 6 January 2005 (2005-01-06) cited in the application
- D4 RUSSO ET AL: "A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol" MEDICAL HYPOTHESES, EDEN PRESS, PENRITH, US, vol. 66, no. 2, 1 January 2006 (2006-01-01) , pages 234-246, XP005198767 ISSN: 0306-9877
- D5 WO 2006/054057 A (GW PHARMA LTD [GB]; GUY GEOFFREY [GB]; PERTWEE ROGER [GB]) 26 May 2006 (2006-05-26) cited in the application
- D6 ZUARDI A W ET AL: "Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug" BRAZILIAN JOURNAL OF MEDICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH 200604 BR, vol. 39, no. 4, April 2006 (2006-04) , pages 421-429, XP002526031 ISSN: 0100-879X 1678-4510
- D7 MOREIRA F A ET AL: "Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER BV, NL, vol. 512, no. 2-3, 11 April 2005 (2005-04-11) , pages 199-205, XP004850149 ISSN: 0014-2999
- D8 WO 2008/133884 A (COMBINATORX INC [US]; CHDI INC [US]; JIN XIAOWEI [US]; STAUNTON JANE J) 6 November 2008 (2008-11-06)
- D9 D'AGOSTINO A ET AL: "Therapeutic targets for schizophrenia" DRUGS OF THE FUTURE 200811 ES, vol. 33, no. 11, November 2008 (2008-11) , pages 981-989, XP009116166 ISSN: 0377-8282

3.1. D1 discloses the use of CBG alone or in combination with CBC or CBD for the treatment of mood disorders (depression).

3.2. D2 discloses the use of cannabis in the treatment of schizophrenia. The cannabis can be in the form of a composition comprising a natural or synthetic cannabinoid such as **cannabidiol (CBD)** or **tetrahydrocannabinovarín (THCV)** (see D2, claim 23 and page 6, lines 22-26). Said treatment is administered to a group of patients suffering from schizophrenia to which a psychiatric medication is already administered (58 patients out of the 59 involved, see page 16, line 18 of the description). Said medication consists *inter alia* in an antipsychotic drug (haloperidol), an atypical antipsychotic drug (clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine) -administered to 52 patients as stated on page 16, line 21 of the description - and neuroleptic injection (flupenthixol decanoate, zuclopenthixol decanoate, fluphenazine decanoate). The intended use of cannabis -for instance as a composition comprising cannabinoids- is to improve impaired cognitive functions of patients suffering from schizophrenia and undergoing a treatment.

3.3. D3 discloses the use of cannabichromene in the manufacture of a medicament for treating mood disorders (e.g. morbid or clinical depression, unipolar mood disorder, bipolar mood disorder, syndromal depression, panic disorder or anxiety).

3.4. D4 discloses the use of **CBD** against THC induce anxiety in human.

3.5. D5 discloses the use of **THCV** for the treatment of schizophrenia.

3.6. D6 discloses the use of **CBD** as anti psychotic agent in the treatment of schizophrenia. The CNS effects of CBD are summarized on page 237, figure 3 of the description.

3.7. D7 discloses cannabidiol (**CBD**) as atypical antipsychotic agent (page 204, left hand column, lines 4-6).

3.8. D8 discloses combination therapies involving *inter alia* cannabinoids for the treatment of neurological disorders.

3.9. D9 is a review of the common medical treatment of schizophrenia.

#### 4. Novelty (Article 33(1) and (2) PCT)

The subject-matter of independent claims 1, 14-17 is dedicated to the use of **THCV** or **CBD** together with an **atypical antipsychotic medicament** for use in the preparation of a pharmaceutical formulation for the treatment/prevention of psychosis/psychotic disorders. Said combination treatment/formulation is intended to reduce/remove side effects of the atypical antipsychotic medicament and/or provide additional anti-psychotics side effects. The group of patients treated in claims 14, 16 is restricted to children/juveniles.

None of the document D1-D9, and in particular D2 (see above point 3.2.) which seem to be the most relevant documents for establishing the novelty of the present claims discloses the subject-matter of independent claims 1, 14-17 -i.e. the specific combinations/

formulations comprising at least one of THCV or CBD with an atypical antipsychotic medicament for use in the preparation of a pharmaceutical formulation for the treatment/prevention of psychosis/psychotic.

Claims 1, 14-17 are considered to be formally novel in the sense of Art. 33(2) PCT.

For the same reason, dependent claims 2-13 are considered to be formally novel in the sense of Art. 33(2) PCT.

### 5. Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT)

5.1. The problem to be solved by the present invention may be regarded as providing a composition/combination therapy for the treatment of psychosis or psychotic disorders. The solution to this problem as proposed in claim 1 of the present application is not considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

The combination of claim 1 is obvious in view of the prior art at hand as it consists of a mere juxtaposition of active compounds which are all known to be effective in the treatment of specific type of disease, namely, psychotic disorders. A skilled person **would** have envisaged the possibility of combining compounds commonly used as monotherapy for the treatment of psychotic disorders (depression, anxiety, schizophrenia), *namely CBD and THCV* (as disclosed in D4-D7) and *anti-psychotic medicaments*. He **would** have expected the resulting composition to achieve an improved treatment, e.g. *for instance by providing additional anti-psychotic effects*.

Therefore, the present application appears *prima facie* to be based on the different individual effects of compounds already used in same therapeutical area. Such a juxtaposition is considered to be obvious and does not seem to involve any inventive skills when considering the disclosures of present application. The subject-matter of claim 1 and also claims 4-11, 13-17 does not involve an inventive step (Art. 33(3) PCT).

5.2. In view of the particular examples of present application, which all refer to the effect of two compositions containing a single *anti-psychotic medicament* (Aripiprazole) combined either with THCV or with CBD as phyto cannabinoids in the **management of anxiety (ex. 4) and of side effects induced by the use of said anti-psychotic agent, ie. catalepsy, ptosis** (ex. 5 discloses a cataleptogenicity study which is a model for extrapyramidal side effect), an inventive step would be acknowledged.

Hence, claim 12 seems to involve an inventive step in the sense of Art. 33(3) PCT.

5.3. For the rest of the claims, in view of the large number of possible compositions intended to be protected and inherently the large number of possible side-effects induced by the panel of *anti-psychotic medicaments defined in the claims*, and

considering the paucity of the experimental data on file -all relating to combinations comprising CBD or THCV alone or together with Aripiprazole (APZ)-, there is no evidence that the problem was solved for the whole scope of the claims.

First, it does not seem plausible that all the combinations falling within the definition of claim 1 involve the management of the "side-effects"/"effects" disclosed in examples 4-5 (e.g. management of catalepsy, ptosis or obesity). This is supported by the passage on page 7, paragraph 3 of the description in which it is stated that the "the side effects that have been reported for the class of medicaments known as atypical anti-psychotics vary from drug to drug".

Since there is no additional data on file in respect to the high number of possible alleged side-effects reduced/removed by the use of the claimed combinations, the problem to which the subject-matter of claim 1 provides a solution can not be plausibly solved over all the scope of the claim, namely for all atypical anti-psychotic medicament claimed and for all their unwanted side-effects as mentioned in claim 1.

To justify the whole breadth of present claims 1-11, 13-17, further evidence should therefore be provided which is representative for the large number of combinations involving (a) the cannabinoid CBD and THCV together with (b) all the anti-psychotic medicaments covered by said claims.

Hence, in the absence of said evidence, the subject - matter of claims 1-11, 13-17 does not involve an inventive step (Art. 33(3) PCT combined with Art. 6 PCT).

5.4. The following might also be noted:

The subject - matter of independent claim 1 consists in the selection of two particular compounds, namely CBD and THCV from a list of fifteen possible active cannabinoids already disclosed in D2 on page 6, lines 22-26 which are administered to patients suffering from schizophrenia in combination with the same list of *anti-psychotic medicaments*.

Such a selection would only be regarded as inventive over D2 if the selected compounds involved in the claimed combinations/compositions present unexpected effects or properties in relation to those disclosed in D2 when they are used with *anti-psychotic medicaments*. It should be noted that according to the disclosures of D2, said combination are already known to have a beneficial effect since they improved impaired cognitive functions of patients suffering from schizophrenia and undergoing a treatment based on *anti-psychotic medicaments*.

Since no additional unexpected effects or properties over those already known from D2 was indicated and supported in the application -except for the compositions comprising CBD or THCV together with Aripiprazole, the subject - matter of claim 1 would not involve an inventive step within the meaning of Article 33(3) PCT over its whole scope.

### Re Item VIII

**Certain observations on the International application**

6.1. Claim 16 comprises all the features of claim 15 and does not seem to be therefore not appropriately formulated as a claim dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

6.2. Claim 14 comprises all the features of claim 1 and does not seem to be therefore not appropriately formulated as a claim dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

6.3. The last paragraph on page 44 conveys the paradoxical impression that 1) previously reported evidence provides the solution to the present problem and 2) that the exact effect implied by the use of the claimed combination/composition was not known at the date of filing. In particular, it is not clear whether an improved therapeutic efficacy or an improved management of side effects was discovered in the therapy of psychotic disorders. This lack of clarity of the description leads to a lack of clarity concerning the subject-matter to be protected (Art. 6 PCT).

06. 11. 2009

Amended Claims

(57)

1. Use of one or more phyto-cannabinoids, selected from the group consisting of THCV and / or CBD, with an atypical anti-psychotic medicament in the manufacture of a pharmaceutical formulation for use in the prevention or treatment of psychosis or a psychotic disorder, wherein the one or more phyto-cannabinoids are administered separately, sequentially or simultaneously to the atypical anti-psychotic medicament, so as to reduce or remove undesirable side effects of the atypical anti-psychotic medicament and / or provide additional anti-psychotic effects.
2. Use as claimed in claim 1, wherein the undesirable side effects that are reduced or removed are selected from the group consisting of: obesity; catalepsy; and ptosis.
3. Use as claimed in claim 1, wherein the additional anti-psychotic effects take a sub-effective dose of the anti-psychotic medicament to an effective dose level.
4. Use as claimed in any of the preceding claims, wherein one or more phyto-cannabinoids are present in the form of a cannabis plant extract, which depending on the composition of the extract, has all or a proportion of THC or THCA selectively removed.
5. Use as claimed in any of the preceding claims, wherein the one or more phyto-cannabinoids are in the form of a botanical drug substance.
6. Use as claimed in any of the preceding claims, wherein the botanical drug substance comprises all the naturally occurring phyto-cannabinoids in the plant.
7. Use as claimed in claim 1, wherein the one or more phyto-cannabinoids are in a substantially pure form.
8. Use as claimed in claim 1, wherein the one or more phyto-cannabinoids are in an isolated form.
9. Use as claimed in claim 1, wherein the one or more phyto-cannabinoids are in a synthetic form.
10. Use as claimed in any of the preceding claims, wherein the one or more phyto-cannabinoids are combined with the atypical anti-psychotic medicament and formulated as a pharmaceutical composition further comprising one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients or diluents.

107

11. Use as claimed in any of the preceding claims, wherein the atypical anti-psychotic medicament is taken from the group: aripiprazole; risperidone; paliperidone; ziprasidone; olanzapine; quetiapine; clozapine; sulpiride; amisulpride; iloperidone; cariprazine; and asenapine.
12. Use as claimed in claim 11, wherein the atypical anti-psychotic medicament is aripiprazole.
13. Use as claimed in any of the preceding claims, wherein the psychosis or psychotic disorder to be treated is taken from the group: schizophrenia; schizophreniform disorder (acute schizophrenic episode); schizoaffective disorder; bipolar I disorder (mania, manic disorder, manic-depressive psychosis); bipolar II disorder; major depressive disorder with psychotic feature (psychotic depression); delusional disorders (paranoia); Shared Psychotic Disorder (Shared paranoia disorder); Brief Psychotic disorder (Other and Unspecified Reactive Psychosis); Psychotic disorder not otherwise specified (Unspecified Psychosis); paranoid personality disorder; schizoid personality disorder; and schizotypal personality disorder.
14. Use of one or more phyto-cannabinoids, selected from the group consisting of THCV and / or CBD, with an atypical anti-psychotic medicament in the manufacture of a pharmaceutical formulation for use in the prevention or treatment of psychosis or a psychotic disorder in children and juveniles, wherein the one or more phyto-cannabinoids are administered separately, sequentially or simultaneously to the atypical anti-psychotic medicament, so as to reduce or remove undesirable side effects of the atypical anti-psychotic medicament and / or provide additional anti-psychotic effects.
15. A method for the treatment or prevention of psychosis or a psychotic disorder, which comprises administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of one or more phyto-cannabinoids selected from the group consisting of THCV and / or CBD, with an anti-psychotic medicament, wherein the one or more cannabinoids are administered separately, sequentially or simultaneously to the anti-psychotic medicament so as to reduce or remove undesirable side effects of the atypical anti-psychotic medicament and / or provide additional anti-psychotic effects.
16. A method for the treatment or prevention of psychosis or a psychotic disorder in a child or juvenile, which comprises administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of one or more phyto-cannabinoids selected from the group consisting of THCV and / or CBD, in combination with an atypical anti-psychotic medicament, wherein the one or more phyto-cannabinoids are administered separately, sequentially or simultaneously to the atypical anti-psychotic medicament so as to reduce or remove undesirable side effects of the atypical anti-psychotic medicament and / or provide additional anti-psychotic effects..

17. A pharmaceutical formulation for use in the prevention or treatment of psychosis or a psychotic disorder, which comprises one or more phyto-cannabinoids selected from the group consisting of THCV and / or CBD, and an atypical anti-psychotic medicament, for administration separately, sequentially or simultaneously so as to reduce or remove undesirable side effects of the atypical anti-psychotic medicament and / or provide additional anti-psychotic effects.

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES**

**PCT**

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD**

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                    |                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Archivo de referencia del agente o solicitante<br>P660221WO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>PARA ACCIÓN COMPLEMENTARIA</b>                                  | Ver Forma<br>PCT/IPEA/416                         |
| Solicitud Internacional No.<br>PCT/GB2008/004217                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Fecha de presentación internacional<br>(día/mes/año)<br>17.12.2008 | Fecha de Prioridad<br>(día/mes/año)<br>04.01.2008 |
| Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC<br>INV. A61K36/185                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                    |                                                   |
| Solicitante<br>GW Pharma Limited                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                    |                                                   |
| <p>1. Este reporte es Reporte de Examen Preliminar Internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional de acuerdo con el Artículo 35 y se remite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.</p> <p>2. Este REPORTE consiste de un total de <u>9</u> hojas, incluyendo esta hoja de portada.</p> <p>3. Este reporte también se acompaña por ANEXOS, que comprenden:</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> <i>Enviar al solicitante y a la Oficina Internacional</i>) un total de <u>3</u> hojas, como sigue:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que se han corregido y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Hojas que reemplazan hojas anteriores, pero que esta Autoridad considera contienen una corrección que va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó, como se indica en el ítem 4 de Casilla No. I y la Casilla Complementaria.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> <i>(enviar solo a la Oficina Internacional)</i> un total de (indique tipo y número de portador(es) electrónicos), que contienen un listado de secuencias y/o tablas relacionadas con esto, solo en forma legible por</p> |                                                                    |                                                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>computador, como se indicó en la Casilla Complementaria que se relaciona con el listado de secuencias (ver Sección 802 de Instrucciones Administrativas)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                         |
| <p>4. Este Reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Casilla I Base del Concepto</p> <p><input type="checkbox"/> Casilla II Prioridad</p> <p><input type="checkbox"/> Casilla III Concepto de sin fundamento con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</p> <p><input type="checkbox"/> Casilla IV Falta de unidad de invención</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Casilla V Declaración motivada de acuerdo con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; las citaciones y explicaciones ayudan a dicha declaración</p> <p><input type="checkbox"/> Casilla VI Ciertos documentos citados</p> <p><input type="checkbox"/> Casilla VII Ciertos defectos en la solicitud internacional</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Casilla VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</p> |                                                                                         |
| <p>Fecha de presentación de la petición</p> <p>2009-11-04</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Fecha de terminación de este reporte</p> <p>02.02.2010</p>                           |
| <p>Nombre y dirección de correspondencia de la autoridad examinadora preliminar internacional</p> <p>Oficina de Patentes Europea</p> <p>D-80298 Munich</p> <p>Tel: +49 89 2399-0</p> <p>Fax: +49 89 2399-4465</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>Funcionario Autorizado</p> <p>Lemarchand, Aude</p> <p>Teléfono: +49 89 2399-2715</p> |

|                             |                   |                      |                   |
|-----------------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| <b>REPORTE</b>              | <b>PRELIMINAR</b> | <b>INTERNACIONAL</b> | Solicitud         |
| <b>SOBRE PATENTABILIDAD</b> |                   |                      | Internacional No. |
|                             |                   |                      | PCT/GB2008/004217 |

|                      |                          |
|----------------------|--------------------------|
| <b>Casilla No. I</b> | <b>Bases del Reporte</b> |
|----------------------|--------------------------|

1. Con respecto al **Idioma**, este reporte se basa en la solicitud internacional en el idioma en que este fue presentado, a menos que se indique otra cosa de acuerdo con este ítem.

☒ la solicitud internacional en el idioma en el que éste se presentó

☐ una traducción de la solicitud internacional en, que es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

☐ búsqueda internacional (de acuerdo con las Regla 12.3 y 23.1(b))

☐ publicación de la solicitud internacional (de acuerdo con la Regla 12.4)

☐ examen preliminar internacional (de acuerdo con las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Con respecto a los **elementos\*** de la solicitud internacional, este reporte se basa en: *(reemplazo de las hojas que han sido suministradas a la Oficina de recepción en respuesta a una invitación de acuerdo con el Artículo 14 se refieren a en este reporte como "presentadas originalmente" y no se anexan a este reporte):*

**Descripción, Páginas:**

1-44 como se presentó originalmente

**Reivindicaciones, Números:**

1-17 presentada con la carta de 04-11-  
2009

☐ una lista de secuencias y/o cualquier tabla(s)

---

relacionada - ver Casilla Complementaria Relacionada con la Lista de Secuencias

3. Las correcciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ La descripción, páginas:
- ☐ Las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ Los dibujos, hojas/figuras
- ☐ La lista de secuencias (*Especifique*)
- ☐ Cualquier tabla(s) relacionada con la lista de secuencias (*especifique*)

4. ☒ Este reporte se ha emitido como si (algunas de) las correcciones no hubieran sido hechas, ya que ellas han sido consideradas que van más allá de la descripción como se presentó, como se indicó en la casilla complementaria (Regla 70.2(c)):

- ☐ La descripción, páginas:
- ☒ Las reivindicaciones, Nos.: 2-3
- ☐ Los dibujos, hojas/figuras
- ☐ La lista de secuencias (*Especifique*)
- ☐ Cualquier tabla(s) relacionada con la lista de secuencias (*especifique*)

5. Esta opinión se ha establecido teniendo en cuenta **la rectificación de un error obvio** autorizado por o notificado a esta Autoridad según la Regla 91 (Regla 70.2(e)).

6. Los reportes de búsqueda internacional complementarios de las Autoridades se han recibido y tomado en cuenta en la elaboración de este reporte (Regla 45bis.8(b) y (c)).

|                                         |                   |
|-----------------------------------------|-------------------|
| <b>REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL</b> | Solicitud         |
| <b>SOBRE PATENTABILIDAD</b>             | Internacional No. |
|                                         | PCT/GB2008/004217 |

**Casilla No. V Declaración motivada de acuerdo con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; las citaciones y explicaciones ayudan a dicha declaración**

1. Declaración

Novedad (N)

Si: Reivindicaciones 1, 4-17

No: Reivindicaciones

Nivel inventivo (IS).

Si: Reivindicaciones 12

No: Reivindicaciones 1, 4-11, 13-17

Aplicabilidad Industrial (IA)

Si: Reivindicaciones 1, 4-17

No: Reivindicaciones

2. Citaciones y Explicaciones (Regla 70.7):

**ver hoja separada**

**Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional**

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y los dibujos o en la cuestión si las reivindicaciones se soportan completamente por la descripción.

**ver hoja separada**

Re ítem I

**Bases del informe**

1.1. Las correcciones presentadas con la carta de fecha 4.11.2009 introduce materia objeto que se extiende más allá del contexto de la solicitud como se presentó, contrario al Artículo 34(2) (b) PCT. Las correcciones relacionadas son las siguientes:

Se insertan dos reivindicaciones nuevas, a saber las reivindicaciones 2 y 3 para las que las no se encuentra base en la solicitud original como se presentó.

1. Reivindicación 2: el único pasaje que trata con la característica "en donde los efectos colaterales indeseables que se reducen o eliminan se seleccionan del grupo que consiste de obesidad, catalepsia y tosis" se encuentra en los ejemplos 1-2 y 5. Estos ejemplos se dedican al único uso del THCV y/o CBD en el manejo de la obesidad (Ej 1-2) o en el uso del CBD para reducir la catalepsia inducida por Aripiprazol. Debido a que no hay pasaje en la solicitud original como se presentó relacionada con esta característica específica, en relación con el uso del THCV y/o CBD juntos con la clase de antipsicótico atípico para el tratamiento de psicosis, los ejemplos específicos 1-2 y 5 no pueden servir como base para el alcance más

general de la reivindicación 2. Por lo tanto esta corrección se considera que introduce una materia objeto que va más allá de contexto de la solicitud como se presentó y que no se puede derivar ambiguamente de la misma.

2. Reivindicación 3: lo mismo aplica *mutantis mutandis* para el alcance de la reivindicación 3 en vista del uso de la característica "efectos colaterales adicionales que toman una dosis subefectiva del medicamento antisicótico a un nivel de dosis efectivo", por las mismas razones como se estableció anteriormente, el ejemplo 4 no puede servir como base única para la materia objeto de la reivindicación 3 que es más general. En relación a que no hay pasaje en la descripción original como se presentó relacionada con esta característica específica en combinación con el uso de THCV y/o CBD junto con un medicamento antisicótico atípico para el tratamiento de la sicosis, esta corrección se considera que introduce una materia objeto que va más allá del contenido de la solicitud como se presentó y que no se puede derivar ambiguamente de la misma.

1.2. Por estas razones, no se formulará concepto para la materia objeto de las reivindicaciones 2-3.

Re ítem V

**Declaración motivada con respecto a novedad, nivel inventivo, aplicabilidad industrial; las citaciones y explicaciones soportan tal declaración.**

2. La patentabilidad puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como reivindicaciones patentables el uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede reivindicar un producto, en particular sustancias o composiciones para uso en un primer tratamiento o tratamiento médico adicional.

Como consecuencia, el presente concepto de acuerdo con las reivindicaciones 15-16 se suministra con base en los efectos alegados de las combinaciones/composiciones en terapia reivindicados.

**3. Técnica anterior**

Se hace referencia a los siguientes documentos D1-D9. La referencia a los pasajes citados con respecto a cada citación en el informe de búsqueda se hará a menos que se especifique lo contrario.

|                             |                   |                      |                   |
|-----------------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| 9                           |                   |                      | Solicitud         |
| <b>REPORTE</b>              | <b>PRELIMINAR</b> | <b>INTERNACIONAL</b> | Internacional No. |
| <b>SOBRE PATENTABILIDAD</b> |                   |                      | PCT/GB2008/004217 |

- D1 WO 2007/144628 A (GW PHARMA LTD [GB]; MUSTY RICHARD [US]; DEYO RICHARD [US]) 21 December 2007 (2007-12-21)
- D2 WO 2006/017892 A (ICE NORTHERN SYDNEY AND CENTRA [AU]; COULSTON CARISSA MAREE [AU]; TENN) 23 February 2006 (2006-02-23)
- D3 WO 2005/000830 A (GW PHARMA LTD [GB]; MUSTY RICHARD E [US]; DEYO RICHARD [US]) 6 January 2005 (2005-01-06) cited in the application
- D4 RUSSO ET AL: "A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol" MEDICAL HYPOTHESES, EDEN PRESS, PENRITH, US, vol. 66, no. 2, 1 January 2006 (2006-01-01) , pages 234-246, XP005198767 ISSN: 0306-9877
- D5 WO 2006/054057 A (GW PHARMA LTD [GB]; GUY GEOFFREY [GB]; PERTWEE ROGER [GB]) 26 May 2006 (2006-05-26) cited in the application
- D6 ZUARDI A W ET AL: "Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug" BRAZILIAN JOURNAL OF MEDICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH 200604 BR, vol. 39, no. 4, April 2006 (2006-04) , pages 421-429, XP002526031 ISSN: 0100-879X 1678-4510
- D7 MOREIRA F A ET AL: "Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER BV, NL, vol. 512, no. 2-3, 11 April 2005 (2005-04-11) , pages 199-205, XP004850149 ISSN: 0014-2999
- D8 WO 2008/133684 A (COMBINATORX INC [US]; CHDI INC [US]; JIN XIAOWEI [US]; STAUNTON JANE J) 6 November 2008 (2008-11-06)
- D9 D'AGOSTINO A ET AL: "Therapeutic targets for schizophrenia" DRUGS OF THE FUTURE 200811 ES, vol. 33, no. 11, November 2008 (2008-11) , pages 981-989, XP009116166 ISSN: 0377-8282

3.1. D1 describe el uso de CBG solo o en combinación con CBC o CBD para el tratamiento o trastornos del estado de ánimo (depresión).

3.2. D2 describe el uso de cannabis en el tratamiento de la esquizofrenia, el cannabis puede estar en la forma de una composición que comprende un canabinoide natural o sintético tal como canabidiol (CBD) o tetrahidrocanabinovarina (THCV) (ver D2, reivindicación 23 y página 6, líneas 22-26). Dicho tratamiento se administra a un grupo de pacientes que sufren

de esquizofrenia a los que ya se les ha administrado medicación siquiátrica (58 pacientes de 59 involucrados, ver página 16, línea 18 de la descripción). Dicha medicación consiste *interalia* en un fármaco antipsicótico (haloperidol), un fármaco antipsicótico atípico (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina)- administrado a 52 pacientes como se establece en la página 18, línea 21 de la descripción- inyección neuroléptica (decanoato de flupentixol, decanoato de zuclopentixol, decanoato de flufenazina). El uso propuesto del cannabis- por ejemplo como una composición que comprende cannabinoides- es mejorar las funciones cognitivas deterioradas de pacientes que sufren de esquizofrenia y que están experimentando un tratamiento.

3.3. D3 describe el uso de canabicromeno en la fabricación de un medicamento para tratar trastornos del estado del ánimo (por ejemplo depresión clínica o mórbida, trastorno bipolar del estado de ánimo, síndrome de depresión, trastorno de pánico o ansiedad.

3.3. D4 describe el uso de CBD contra ansiedad inducida por THC en humanos.

3.5. D5 describe el uso de THCV para el tratamiento de la esquizofrenia.

3.6. D6 describe el uso CBD como agente antisicótico en el tratamiento de la esquizofrenia. Los efectos SNC de CBD se resumen en la página 237, figura 3 de la descripción.

3.7. D7 describe canabidol (CBD) como agente antisicótico atípico (página 204, columna de la izquierda, líneas 4-6).

3.8. D8 describe terapias de combinación que involucran *interalia* cannabinoides para el tratamiento de trastornos neurológicos.

3.9. D9 es una revisión del tratamiento médico común de la esquizofrenia.

#### **4. Novedad artículo 33(1) y (2) PCT**

La materia objeto de las reivindicaciones independientes 1, 14-17 se dedica al uso THSV o CBD junto con un medicamento antisicótico atípico para uso en la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento / prevención de trastornos de sicosis/sicóticos. Dicho tratamiento/formulación de combinación está destinado a reducir/eliminar efectos colaterales del medicamento antisicótico atípico y/o proporcionar efectos colaterales antisicóticos adicionales. El grupo de pacientes tratados en las reivindicaciones 14, 16 se restringe a niños/jóvenes.

Ninguno de los documentos D1-D9, y en particular D2 (ver el punto anterior 3.2.) que parecen ser los documentos más relevantes para establecer la novedad de las presentes reivindicaciones describen la materia objeto de las reivindicaciones 1, 14-17- es decir las combinaciones/formulaciones específicas que comprenden por lo menos uno de THCV o CBD con un medicamentos antisicótico atípico para uso en la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento/prevenición de sicosis/sicóticos.

Las reivindicaciones 1, 14-17 se consideran que son formalmente novedosas en el sentido del artículo 33(2) PCT.

Por la misma razón, las reivindicaciones dependientes 2-13 se consideran que son formalmente novedosas en el sentido del artículo 33(2) PCT.

#### **5. Nivel inventivo (Artículo 33(1) y (3) PCT)**

5.1. El problema a ser resuelto por la presente invención se puede relacionar con el suministro de una composición/terapia de combinación para el tratamiento de la sicosis o trastornos sicóticos. La solución a este problema como se propone en la reivindicación 1 de la presente solicitud no se considera que involucra un nivel inventivo (artículo 33(3) PCT) por las siguientes razones:

La combinación de la reivindicación 1 es obvia en vista de la técnica anterior a la mano ya que esta consiste de solo una yuxtaposición de compuestos activos que se sabe bien que son efectivos en el tratamiento de enfermedades de tipo específico, a saber, trastornos sicóticos. Un experto podría prever la posibilidad de combinar compuestos utilizados comúnmente como monoterapia para el tratamiento de trastornos sicóticos (depresión, ansiedad, esquizofrenia), a saber CBD y THCV (como se describe en D4-D7) y medicamentos antisicóticos. El esperaría que la composición resultante alcanzara una mejora en el tratamiento, por ejemplo al proporcionar efectos antisicóticos adicionales.

Por lo tanto, la presente solicitud parece *prima facie* basarse en efectos individuales diferentes de compuestos ya utilizados en la misma área terapéutica. Tal una yuxtaposición se considera que es obvia y no parece involucrar ninguna habilidad inventiva cuando se consideran las descripciones de la presente invención. La materia objeto de la reivindicación 1 y también de las reivindicaciones 4-11, 13-17 no involucran un nivel inventivo (artículo 33(3) PCT).

5.2. En vista de los ejemplos particulares de la presente solicitud, que se refieren todos al efecto de dos composiciones que contienen un único medicamento antisicótico (Aripiprazol) combinados con THCV o con CBD como fitocannabinoides en el manejo de la ansiedad (ejemplo 4) y de

efectos colaterales inducidos por el uso de dicho agente antipsicótico , es decir catalepsia, tosis, (ejemplo 5 describe un estudio de cataleptogenicidad que es un modelo de efectos colaterales extrapiramidales), se reconocería un nivel inventivo.

Por lo tanto, la reivindicación 12 parece que involucra un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

5.3. Para el resto de las reivindicaciones, en vista del gran número de posibles composiciones destinadas a ser protegidas e inherentemente el gran número de posibles efectos colaterales inducidos por el panel de medicamentos antipsicóticos definidos en las reivindicaciones y que consideran la escasez de los datos experimentales en archivo-todos se relacionan con combinaciones que comprenden CBD o THCV solos o junto con Aripoprazol (APZ)-, no hay evidencia de que el problema se resuelva por el alcance completo de las reivindicaciones.

Primero, no aparece plausible que todas las combinaciones caigan dentro de la definición de la reivindicación 1 que involucra el manejo de "Efectos colaterales"/"Efectos" descritos en los ejemplos 4-5 (por ejemplo manejo de catalepsia, tosis u obesidad). Esto se soporta por el pasaje en la página 7, párrafo 3 de la descripción en la que se establece que los "Efectos colaterales que se han reportado

para la clase de medicamentos conocidos como antisicóticos atípicos varía de fármaco a fármaco".

Debido a que no hay datos adicionales en archivo con respecto al alto número de posibles efectos colaterales alegados reducidos/eliminados por el uso de las combinaciones reindicadas, el problema al que la materia objeto de la reivindicación 1 proporciona una solución no puede ser resuelto en forma plausible sobre todo el alcance de la reivindicación, a saber para todos los medicamentos antisicóticos atípicos reivindicados y para todos sus efectos colaterales indeseados como se menciona en la reivindicación 1.

Para justificar el alcance completo de las reivindicaciones 1-11, 13-17, se debe proporcionar por lo tanto evidencia adicional que sea representativa para el gran número de combinaciones que involucren (a) el canabinoide CBD y THCV junto con (b) todos los medicamentos antisicóticos cubiertos por dichas reivindicaciones.

Por lo tanto, y en ausencia de dicha evidencia, la materia objeto de las reivindicaciones 1-11, 13-17 no involucra un nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT combinado con Artículo (6) PCT).

5.4. También se puede observar lo siguiente:

La materia objeto de la reivindicación independiente 1 consiste en la selección de dos compuestos particulares, a saber CBD y THCV de una lista de 15 posibles cannabinoides activos ya descritos en D2 en la página 6, líneas 22-26 que se administran a pacientes que sufren de esquizofrenia en combinación con la misma lista de medicamentos antipsicóticos.

Tal una selección no se relacionaría como inventiva sobre D2 si los compuestos seleccionados involucrados en las combinaciones y las composiciones reivindicadas presentan propiedades o efectos inesperados en relación con aquellos descritos en D2 cuando ellos se utilizan con medicamentos antipsicóticos. Cabe notar que de acuerdo con la descripción de D2, dicha combinación ya se conoce que tiene un efecto benéfico debido a que ellos mejoran las funciones cognitivas deterioradas de pacientes que sufren de esquizofrenia y que experimentan un tratamiento basado en medicamentos antipsicóticos.

Debido a que ninguna propiedad o efecto inesperado adicional sobre aquellos ya conocidos de D2 se indica ni soporta en la solicitud- excepto para las composiciones que comprenden CBD o THCV junto con Aripiprazol, la materia objeto de la reivindicación 1 no involucraría un nivel inventivo dentro del significado del Artículo 33(3) PCT sobre su alcance total.

|                             |                   |                      |                   |
|-----------------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| 17                          |                   |                      | Solicitud         |
| <b>REPORTE</b>              | <b>PRELIMINAR</b> | <b>INTERNACIONAL</b> | Internacional No. |
| <b>SOBRE PATENTABILIDAD</b> |                   |                      | PCT/GB2008/004217 |

**Re ítem VIII**

**Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional**

6.1. Las reivindicación 16 comprende todas las características de la reivindicación 15 y no parece por lo tanto que se formule apropiadamente como una reivindicación dependiente sobre la última (regla 6.4. PCT).

6.2. La reivindicación 14 comprende todas las características de la reivindicación 1 y no parece por lo tanto que se formule apropiadamente como una reivindicación dependiente de la última (regla 6.4. PCT).

6.3. El último párrafo en la página 44 lleva la impresión paradójica que 1) la evidencia reportada previamente proporciona la solución al problema actual y 2) que el efecto exacto implica el uso de la combinación/composición reivindicada que se conoce a la fecha de presentación. En particular, no es claro si una eficacia terapéutica mejorada o un manejo mejorado de los efectos colaterales se descubre en la terapia de trastornos sicóticos. Esta falta de claridad de la descripción conduce a la falta de claridad relacionada con la materia objeto a ser protegida (Artículo 6 PCT).

**REIVINDICACIONES CORREGIDAS**

1. Uso de uno o más fito-cannabinoides seleccionados del grupo que consiste de THCV y/o CBD con un medicamento antipsicótico en la elaboración de una formulación farmacéutica para uso en la prevención o tratamiento de psicosis o en un trastorno psicótico, en donde el uno o más fito-cannabinoides se administran separadamente, secuencialmente o simultáneamente al medicamento antipsicótico atípico, a fin de reducir o remover los efectos colaterales no deseables del medicamento antipsicótico atípico y/o proporcionar efectos antipsicóticos adicionales.
2. Uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde los efectos colaterales no deseables que se reducen o remueven se seleccionan del grupo que consiste de: obesidad, catalepsia; y tosis.
3. Uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde los efectos antipsicóticos adicionales tienen una dosis sub-efectiva del medicamento antipsicótico a un nivel de dosis efectivo.
4. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde uno o más de los fito-cannabinoides están presentes en la forma de un extracto de planta de cannabis, que dependiendo de

la composición del extracto, ha removido de manera selectiva toda o una proporción del THC o THCA.

5. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el uno o más fito-cannabinoides están en una sustancia farmacéutica botánica.
6. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sustancia farmacéutica botánica comprende todos los fito-cannabinoides de ocurrencia natural en la planta.
7. Uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el uno o más fito-cannabinoides están en una forma sustancialmente pura.
8. Uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el fito-cannabinoides está en una forma aislada.
9. Uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el fito-cannabinoides está en una forma sintética.
10. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el uno o más fito-cannabinoides se combinan con el medicamento antipsicótico atípico y se formula como una

composición farmacéutica que comprende adicionalmente uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

11. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el medicamento antisicótico atípico se toma del grupo: aripiprazol; risperidona; paliperidona; ziprasidona; olanzapina; quetiapina; clozapina; sulpirido; amisulprida; iloperidona; cariprazina; asenapina.
12. Uso como se reivindica en la reivindicación 11, en donde el medicamento antisicótico atípico es aripiprazol.
13. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la psicosis o el trastorno sicótico que se va a tratar se toma del grupo: esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme (episodio esquizofrénico agudo); trastorno esquizoafectivo; trastorno bipolar I (manía, trastorno maniaco, psicosis maniaco-depresiva); trastorno bipolar II; trastorno depresivo mayor con característica sicótica (depresión sicótica); trastornos de delirio (paranoia); trastorno sicótico compartido (trastorno de paranoia compartida); trastorno sicótico breve (otras psicosis reactivas y no especificadas); trastorno sicótico no especificado

de otra manera (psicosis no especificada); trastorno de personalidad paranoide; trastorno de personalidad esquizoide; y trastorno de personalidad esquizotipal.

14. Uso de uno o más fito-cannabinoides seleccionados del grupo que consiste de THCV y/o CBD con un medicamento antipsicótico atípico en la elaboración de una formulación farmacéutica para uso en el tratamiento o prevención de psicosis o un trastorno psicótico en niños o jóvenes, en donde el uno o más fito-cannabinoides se administran separadamente, secuencialmente o simultáneamente al medicamento antipsicótico atípico, a fin de reducir o remover los efectos colaterales no deseables del medicamento antipsicótico atípico y/o proporcionar efectos antipsicóticos adicionales.
15. Un método para el tratamiento o prevención de psicosis o un trastorno psicótico, que comprende administrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más fito-cannabinoides seleccionados del grupo que consiste de THCV y/o CBD con un medicamento antipsicótico, en donde el uno o más cannabinoides se administran separadamente, secuencialmente o simultáneamente al medicamento antipsicótico, a fin de reducir o remover los efectos colaterales no deseables del medicamento

antisicótico atípico y/o proporcionar efectos antisicóticos adicionales.

16. Un método para el tratamiento o prevención de psicosis o un trastorno sicótico en un niño o joven, que comprende administrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más fito-cannabinoides seleccionados del grupo que consiste de THCV y/o CBD, en combinación con un medicamento antisicótico atípico, en donde el uno o más fito-cannabinoides se administran separadamente, secuencialmente o simultáneamente al medicamento antisicótico atípico, a fin de reducir o remover los efectos colaterales no deseables del medicamento antisicótico atípico y/o proporcionar efectos antisicóticos adicionales.

17. Una formulación farmacéutica para uso en la prevención o tratamiento de psicosis o un trastorno sicótico, que comprende uno o más fito-cannabinoides seleccionados del grupo que consiste de THCV y/o CBD, y un medicamento antisicótico atípico, para administración en forma separada, secuencial o simultánea a fin de reducir o remover los efectos colaterales no deseables del medicamento antisicótico atípico y/o proporcionar efectos antisicóticos adicionales.

From the INTERNATIONAL BUREAU

## PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

|                                                                      |                                                                                                                                                                                    |                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>05 February 2009 (05.02.2009)    | <b>ENTRLPNEUR LIMITED</b><br>Office 16, Egerton House<br>2 Tower Road<br>Birkenhead<br>Wirral CH41 1FN<br>ROYAUME-UNI<br><br><b>RECEIVED</b><br>16 FEB 2009<br>Scanned<br>16/2/09. |                                                                             |
| Applicant's or agent's file reference<br>GWP-OTS P001 W0             |                                                                                                                                                                                    | <b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>                                               |
| International application No.<br>PCT/GB2008/004217                   |                                                                                                                                                                                    | International filing date (day/month/year)<br>17 December 2008 (17.12.2008) |
| International publication date (day/month/year)<br>Not yet published |                                                                                                                                                                                    | Priority date (day/month/year)<br>04 January 2008 (04.01.2008)              |
| Applicant<br>GW PHARMA LIMITED et al                                 |                                                                                                                                                                                    |                                                                             |

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date

Priority application No.

Country or regional Office  
or PCT receiving OfficeDate of receipt  
of priority document

04 January 2008 (04.01.2008)

0800390.7

GB

29 January 2009 (29.01.2009)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Dorothee Mülhausen

e-mail P101.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 01

Facsimile No. +41 22 338 82 70

PCT/IB/304 (October 2005)

1/0X6X05DQ0



No. 10-095174- -00000-0000

Fecha: 2010-08-04 15:38:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
  - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
  - ☐ Descripción de la invención
  - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
  - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT .
  - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
  - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
  - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
  - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
  - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
  - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
  - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
  - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
  - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,  
2020



Doctor(a)  
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 10 095174         |
|            | Solicitud internacional    | pct/gb2008/004217 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 04/08/2010        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 379               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | <u>13093</u>      |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

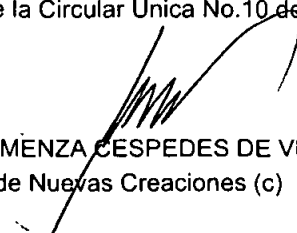
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 095174



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 OCT. 2010  
adpa11

# Clarke, Modet & C<sup>o</sup>

COLOMBIA

p-2621

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **10.095.174**

Solicitud de Patente a nombre de

**GW PHARMA LIMITED y OTSUKA PHARMACEUTICAL CO.,  
LIMITED**

Yo, DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D' ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada en este negocio, atentamente solicito a usted se sirva conceder una prórroga de 2 meses para dar respuesta al oficio No. 13075 notificado por fijación en lista el 7 de octubre de 2010, relacionado con la solicitud de patente que se está tramitando bajo el expediente de la referencia.

Acompaño el recibo Nr. 10-90,369 de 26 de octubre de 2010 correspondiente a la tasa de la prórroga del término.

Señor Superintendente,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-095174- -00002-0000

Fecha: 2010-11-26 15:17:13

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 467 SOLPRORROGASOL

Folios: 2

DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN  
C.C. 41.654.882 de Bogotá  
T.P. 20824 del C.S.J.