



No. 12-019374- -00000-0000

Fecha: 2012-02-03 15:34:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE Nº _____

54. TÍTULO USO DE UN FITO-CANABINOIDE O UNA COMBINACIÓN DE FITO-CANABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DE EPILEPSIA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61P 25/08

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. _____



No. 12-019374- -00000-0000

Fecha: 2012-02-03 15:34:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

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

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GW Pharma Limited y
Otsuka Pharmaceutical Co., Limited.

Dirección: Porton Down Science Park,
Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ, Reino Unido y
9, Kanda-Tsukasamachi, 2- Chome,
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japón.

Nacionalidad o domicilio: Wiltshire SP4
0JQ, Reino Unido y Chiyoda-ku, Tokyo, Japón.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER HOJA ANEXA

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2010/051066 **Fecha** 29 de junio de 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/001169 A1 **Fecha** 06 de enero de 2011

**6 TÍTULO (54) USO DE UN FITO-CANABINOIDE O UNA COMBINACIÓN DE
FITO-CANABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DE EPILEPSIA.**

7

Clasificación Internacional (51)

A61P 25/08

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

REINO UNIDO

(32) Fecha

3 de julio de 2009

(31) Número de Solicitud

0911580.9

9

Comprobante de pago No. 12-800

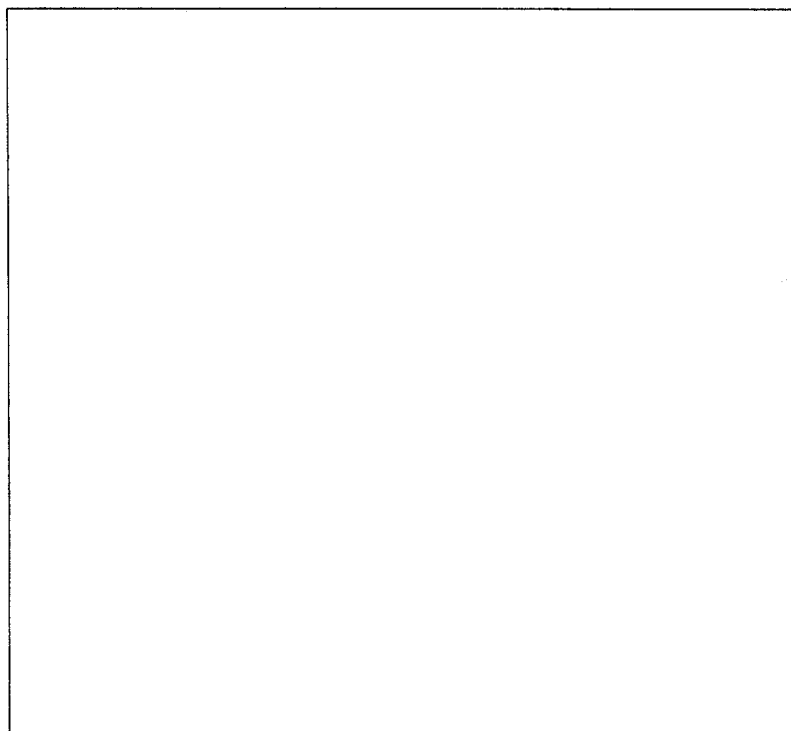
Fecha 03 de enero de 2012

10

ANEXOS

- ☐ 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

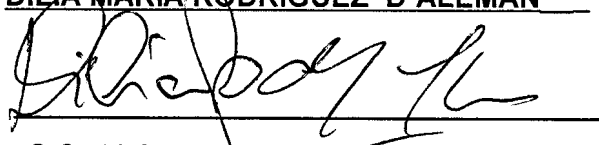
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882 T.P. 20824

ANEXO

INVENTORES

1.) WHALLEY, Ben

(School of Pharmacy, University of Reading, Whiteknights, P.O.Box 226, Reading RG6 6AP, Gran Bretaña);

2.) STEPHENS, Gary

(School of Pharmacy, University of Reading, Whiteknights, P.O.Box 226, Reading RG6 6AP, Gran Bretaña);

3.) WILLIAMS, Claire

(School of Pharmacy, University of Reading, Whiteknights, P.O.Box 226, Reading RG6 6AP, Gran Bretaña);

4.) GUY, Geoffrey

(GW Pharmaceuticals Limited, Porton Down Science Park, Salisbury SP4 0JQ, Gran Bretaña);

5.) WRIGHT, Stephen

(GW Pharmaceuticals Limited, Porton Down Science Park, Salisbury SP4 0JQ, Gran Bretaña);

6.) KIKUCHI, Tetsuro

(otsuka Pharmaceutical Co., Limited, 1-7-1, Doshomaohl, Chuo-ku, Osaka 6410045, Japon).

• 000002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 000800

Bogotá D.C., Enero 03 de 2012 - 16:38:29

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426526122	03/01/2012	102.665.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1136 CANCELACION REGISTRO MARCARIO POR NO USO Y/O VULGARIZAC	710.000.00	710.000.00
				\$710.000.00

SON: **SETECIENTOSDIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-019374- -00000-0000

Fecha: 2012-02-03 15:34:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

000003

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 3 de 2012 - 16:40:14

P- 3236

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

George, Adam

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
GW Pharma Limited

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
England and Wales

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en
Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire, SP4 0JQ, United Kingdom

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y SANDRA CONSTANZA VALDERRAMA GARCIA, con Cédula de Ciudadanía No. 39.792.471 de Usaquen, y tp. 111.627, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

George, Adam

legal representative(s) of
GW Pharma Limited

an organization existing under the laws of
England and Wales

and in present execution of its business activity, domiciled at
Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire, SP4 0JQ, United Kingdom

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and SANDRA CONSTANZA VALDERRAMA GARCIA, tp. 111.627, identification card No. 39.792.471 of Usaquen, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore-mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial substitutes, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions, as long as the original is not in my possession.

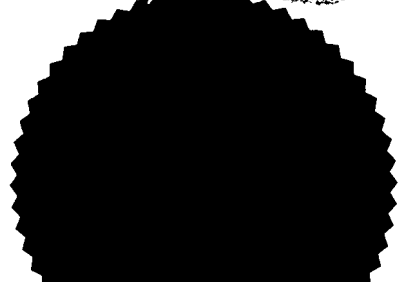
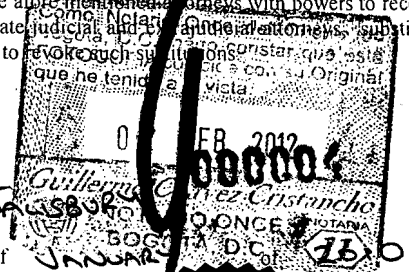
Granted and signed at

on this 5th day of

AD George
Firma / signature

Mark Lello

JOHN MARK LELLO
NOTARY PUBLIC
SALISBURY, WILTSHIRE, ENGLAND



CERTIFICADO NOTARIAL
(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

A los 5 días del mes de ENERO de 2010 de
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. George, Adam
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado GW Pharma Limited
firmó de su puño y letra el documento que antecede.
2. Conoce al (a) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de Company Secretary
de la persona jurídica _____

4. La citada persona jurídica con sede en United Kingdom está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Si,

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

5) NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

6) Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE
(When the applicant is a CORPORATION)

This 5th day of JANUARY, 2010.
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. George, Adam
(name of the person who signs the power of attorney)

Of GW Pharma Limited legal age and domiciled in United Kingdom set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Company Secretary
of the juridical person _____

4. The mentioned juridical person with place of business in United Kingdom is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Mark Lello

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before whom it is granted must issue a certification leaving constancy 1) of the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.

JOHN MARK LELLO
NOTARY PUBLIC
SALISBURY, WILTSHIRE, ENGLAND

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Mark Lello**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le **18 January 2010**

5. at London/à Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

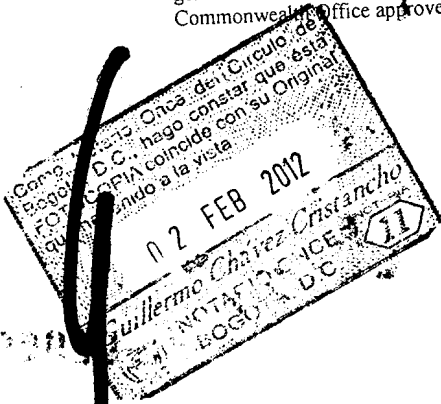
8. Number/sous No **I382012**
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R.Bawden**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA** No. **1382012** de 18 de enero de 2010 expedida en Reino Unido de Gran Bretaña correspondiente a un documento de poder en inglés con idéntico texto en español (razón por la cual no se hace su traducción) otorgado por la sociedad **GW PHARMA LIMITED**, domiciliada en Salisbury, Wiltshire, Reino Unido.

Documento de poder:

Yo, el suscrito George Adam, representante legal de GW PHARMA LIMITEED, una sociedad existente bajo las leyes de Inglaterra y Gales

(Nota del traductor: el resto del documento se encuentra en inglés con idéntico texto en español por lo que no se hace su traducción).

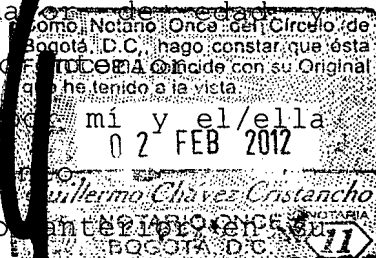
Poder firmado el 5 de enero de 2010 en Salisbury por firma ilegible.

Sello y firma de John Mark Lello, notario público de Salisbury, Wiltshire, Inglaterra.

Certificado notarial:

Este día 5 de enero de 2010 el suscrito Notario CERTIFICA que:

1. George Adam de GW Pharma Limited mayor de edad domiciliado en Reino Unido firmó el documento PODER
2. El otorgante es conocido personalmente por mí y el/ella tiene capacidad legal para ejecutar el documento
3. El otorgante ha ejecutado el documento en su propia capacidad de Secretario de la Sociedad de la persona jurídica



000006

4. La mencionada persona jurídica con sede en Reino Unido está debidamente constituida, tiene existencia legal vigente y el objetivo para el cual se otorgó el documento de poder está dentro del ámbito de su objeto social.

(Nota del traductor: el resto del documento se encuentra en inglés con idéntico texto en español por lo que no se hace su traducción).

Legalizado mediante firma y sello por: John Mark Lello, notario público de Salisbury, Wiltshire, Inglaterra.

APOSTILLA

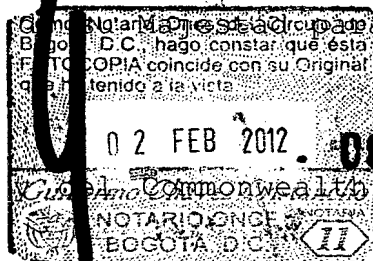
(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. Ha sido firmado por **John Mark Lello**
3. Actuando en su calidad de **Notario Público**
4. Lleva el sello/estampilla de **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 18 de enero de 2010
7. Por el Secretario de Estado Principal
Asuntos Extranjeros y del Commonwealth
8. NO. **I382012**
9. Sello/Estampilla: Oficina Extranjera
Londres
10. Firma R. Bawden



NO SE ACOGE
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

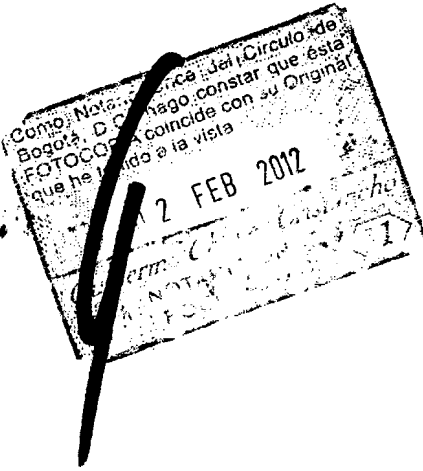
008154

Amara Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

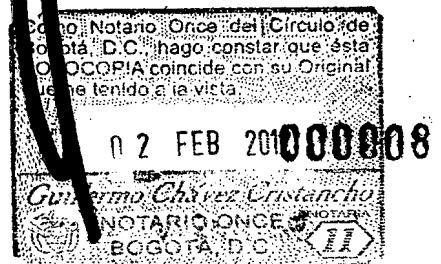
2000 FEB 10 A 10:07

JCA
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



Por el secretario de Estado

Si este documento va a ser usado en un país que no sea parte de la Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es genuina. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina Extranjera y del Commonwealth apruebe su contenido.



COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de OTSUKA
PHARMACEUTICAL CO., LIMITED.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en 2-9,
Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japón.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales; variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO.,
LIMITED.

an organization existing under the laws of
Japan

and in present execution of its business activity, domiciled 2-9, Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorney with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

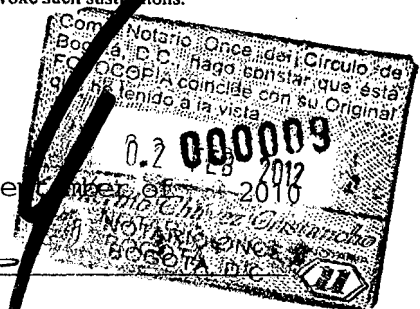
Granted and signed at

on this 7th day of September, 2012

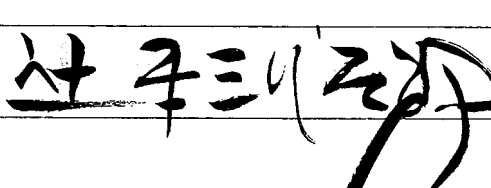
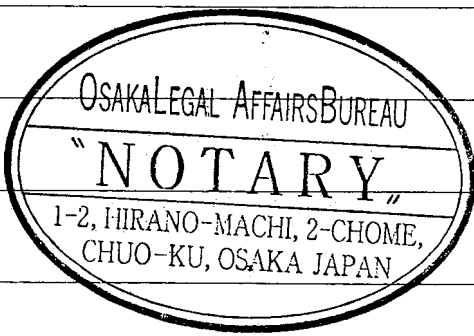
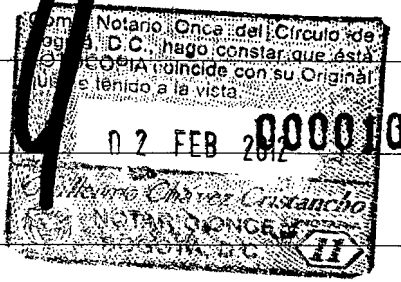
Firma / signature

Seiji EJIMA,

Director of Intellectual Property Department





登簿平成22年第469号	
当公証人は次の認証をする。	
大塚製薬株式会社	
知的財産部 部長 江嶋 政二	
上記の者は代理人三枝英二により当公証人の	
の面前でこの証書の署名を自認した。———	
上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町	
2丁目9番地に所在し日本の法律に基づいて	
設立された会社であることを東京法務局発行	
の証明書によって相違ないことが認められる	
ものである。———	
平成22年9月8日当公証人役場において	
大阪市中央区平野町2丁目1番2号(沢の鶴ビル内)	
大阪法務局所属	
公証人	
	
	

大阪法務局所属 公証人役場



Registration No. 469 -2010

CERTIFICATE

I, the undersigned, hereby certify :

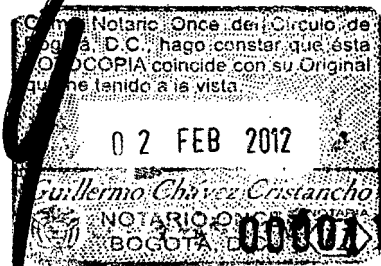
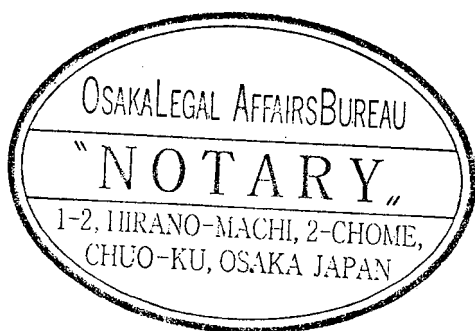
that Eiji SAEGUSA, a proxy for Seiji EJIMA, Director of Intellectual Property Department of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LIMITED., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Seiji EJIMA on the attached POWER OF ATTORNEY;

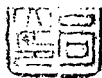
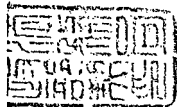
that the abovementioned company is a corporation located at 2-9, Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan and was established under the laws of Japan; as verified by the certificate issued by Tokyo Legal Affairs Bureau.

Dated on this 8th day of September, 2010

Miyotaro Tsujimoto
Miyotaro TSUJIMOTO
Notary

Osaka Legal Affairs Bureau
1-2, Hirano-Machi, 2-Chome
Chuo-ku, Osaka Japan





第 4001 号

証 明

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

For legalization by the foreign consul in Japan,
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.

Osaka, SEP. 9 2010

Official
Ministry of Foreign Affairs
(Consular Service Division)

平成 22 年 9 月 9 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 石 井 寛 明

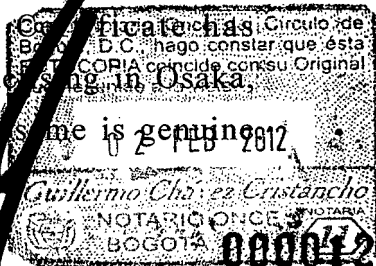
Registration No.

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial
been executed by Notary, duly authorized and practicing in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date SEP. - 9. 2010

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 NOV 10 38

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

b29011

Jose T. Diaz
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, SEPTIEMBRE 13, 2010

No. 193

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) NAOMI ASANO, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPON y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

JOSÉ FRANCISCO DIAZ ULLOA
Segundo Secretario

Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$30.00

Registro No. 467-2010

CERTIFICADO

Yo, el suscrito, certifico por medio del presente que el Eiji Saegusa, un apoderado en nombre de Kikuchi, Tetsuro y Maeda, Kenji, interventores y cedentes, ha declarado en mi presencia que dichos Kikuchi, Tetsuro y Maeda, Kenji reconocieron haber firmado la Cesión.

Fechado este día 8 de septiembre de 2010.

(Firmado) Miyotaro Tsujimoto, Notario

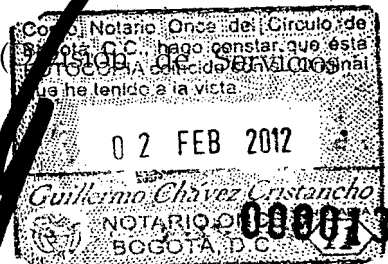
Oficina de Asuntos Legales de Osaka 1-2, Hirano-Machi, 2 Chome Chuo-ku, Osaka, Japón

Sello: "Oficina de Asuntos Legales de Osaka, Notario. 1-2, Hirano-Machi, 2-Chome Chuo-Ku, Osaka, Japón"

Sello: "Para legalización por parte del cónsul extranjero en Japón, se certifica que el Sello puesto aquí es genuino. Osaka, 9 de Septiembre de 2010. (Firmado)

Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores (Protocolo de Servicios Consulares)"

Sello redondo: "Ministerio de Relaciones Exteriores, Japón"



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

CERTIFICADO

Se certifica que el Certificado Notarial anexo ha sido firmado por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es genuino. Fecha: 9 de septiembre de 2010.

Director de la oficina de Asuntos Legales de Osaka.

Hay un sello de la Embajada de Colombia en Tokio numerado 194, autenticando la firma del señor Naomi Asano y firmado por José Francisco Díaz Belloa, encargado de Funciones Consulares.

Los sellos de legalización del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia están fechados el 5 de noviembre de 2010; su número es "629001".

FIN DE LA TRADUCCIÓN

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Certificado Notarial - Legal."

Fecha: 8 de noviembre de 2010.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente autorizada por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

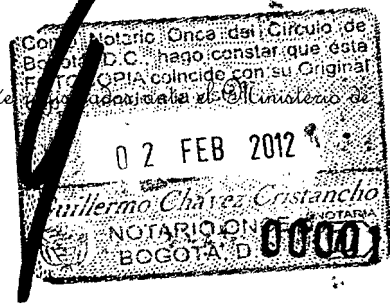
Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.

E-mail: treser1@yahoo.com

Traducción # 15-645



Traductor
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio de Justicia

COPIA DE LA FIRMA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C. que conste que este
que se acompaña coincide con el Original
17/FEB 2012
GILBERTO CHAIZA CRISTANCHO
NOTARIO ENCE
BOGOTÁ, D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

629773

Stano
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 NOV 11 P 12:02
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION
No. 101111392726 2/2

Registro No. 467 de 2010

El suscrito notario certifica que el señor Tetsuro KIKUCHI y el señor Kenji MAEDA, a través de su apoderado el señor Eiji SAEGUSA, reconocieron la firma respectiva del documento anexo como suya.

En el despacho, 8 de septiembre de 2010

(Firma y sello del notario) Notario

Notaría perteneciente a la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

No. 1-2, Hirano-cho 2-chome, Chuo-ku, Osaka (Edificio Sawanotsuru)

No.4002

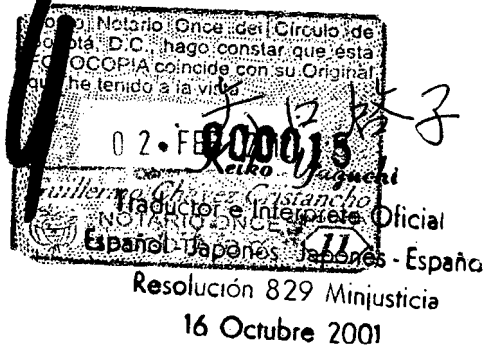
CERTIFICADO

Certifico que el Certificado Notarial anexo ha sido realizado por el Notario debidamente autorizado y que está en su cargo en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo documento es auténtico.

9 de septiembre de 2010

Hiroaki ISHII (sello)

Director de Oficina de Asuntos Legales de Osaka



Ministerio de Relaciones Exteriores de Japón

(El texto ilegible)

Septiembre 9, 2010

(Firma) N. Asano

Sello de la Embajada de Colombia – Sección Consular

Tokio, Japón, Septiembre 13, 2010

No. 193

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (la) Señor (a) Naomi ASANO, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

En Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

(Firma)

Firma del Encargado de Funciones Consulares

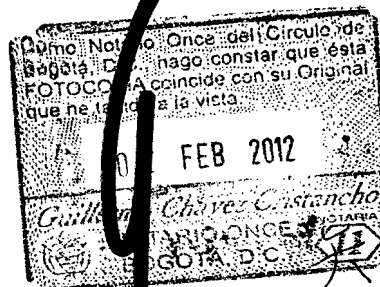
(Nombre ilegible)

Derechos: US\$30.00

Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia

No. 629011

Noviembre 05, 2010



Keiko 000015
Traductor e Intérprete Oficial
Español - Japonés Japonés - Español
Resolución 829 Minjusticia
16 Octubre 2001

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

62981b

Verko Yaquez
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2010 DIC 10: 21

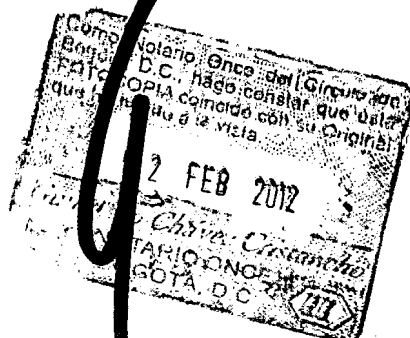
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

RECIBO LEGALIZACION

No. 10123104019380

2/2



USO DE UN FITO-CANABINOIDE O UNA COMBINACIÓN DE FITO-USO DE UN
FITO-CANABINOIDE O UNA COMBINACIÓN DE FITO-CANABINOIDES EN EL
TRATAMIENTO DE EPILEPSIA

5 Resumen:

Esta invención se relaciona con el uso de uno o más cannabinoides en el tratamiento de epilepsia y más particularmente con el uso de un canabinoide o una combinación de cannabinoides en el
10 tratamiento de convulsiones generalizadas o parciales. En una realización se relaciona con el uso del THCV canabinoide, como un compuesto puro o aislado, o como un extracto de planta en el que las cantidades significativas de cualquier THC presente en forma natural se ha retirado en forma selectiva. En otra realización el
15 fitocanabinoide es CBD.

000017

USO DE UN FITO-CANABINOIDE O UNA COMBINACIÓN DE FITO-USO DE UN
FITO-CANABINOIDE O UNA COMBINACIÓN DE FITO-CANABINOIDES EN EL
TRATAMIENTO DE EPILEPSIA

5 [0001] Esta invención se relaciona con el uso de un fito-
canabinoide o una combinación de fito-canabinoides en el
tratamiento de epilepsia y más particularmente con el uso de
tetrahidrocanabivarina (THCV) en el tratamiento de convulsiones
generalizadas y/o cannabidiol (CBD) en convulsiones generalizadas
10 y/o convulsiones parciales (en contraste a convulsiones en el
lóbulo temporal).

ANTECEDENTES

15 [0002] La epilepsia es un trastorno neurológico crónico que
presenta un amplio espectro de enfermedades que afecta
aproximadamente 50 millones de personas a nivel mundial (Sander,
2003). Los avances en la comprensión del sistema
'endocanabinoide' interno del cuerpo han conducido a la
20 sugerencia que algunos medicamentos con base en cannabis pueden
tener el potencial de tratar este trastorno de hiperexcitabilidad
en el sistema nervioso central (Mackie, 2006, Wingerchuk, 2004,
Alger, 2006).

25 [0003] Al cannabis se le ha atribuido efectos pro-convulsivos
(Brust et al., 1992) y anticonvulsivos. Por lo tanto, queda por
determinar si los canabinoides representan un anticonvulsivo
terapéutico no enmascarado o, por el contrario, un f

000018

riesgo potencial para los usuarios recreacionales y medicinales del cannabis (Ferdinand et al., 2005).

[0004] En 1975 Consroe et al. Describe el caso de un hombre joven cuyo tratamiento estándar (fenobarbital y fenitoína), no controló sus convulsiones. Cuando él empezó a fumar cannabis socialmente no tuvo más convulsiones. Sin embargo cuando tomó solo cannabis las convulsiones retornaron. Ellos concluyeron que "la marihuana puede poseer un efecto anti-convulsivo en la epilepsia humana".

10

[0005] Un estudio por Ng (1990) involucró una población más grande de 308 pacientes epilépticos quienes ingresaron al hospital después de su primera convulsión. Ellos se compararon con una población de control de 294 pacientes quienes no tuvieron convulsiones, y se encuentra que el uso del cannabis parece reducir la probabilidad de tener una convulsión. Sin embargo este estudio se criticó en un reporte del Instituto de Medicina (1999) que afirmó que era 'débil', cuando 'el estudio no incluyó mediciones del estado de salud antes de las admisiones en el hospital y las diferencias en su estado de salud pueden haber influenciado el uso del fármaco' en lugar de lo contrario.

20

[0006] En la WO 02/064109 se hace referencia a los efectos anti-epilépticos del cannabidiol canabinoide (CBD).

25

[0007] La WO 2006/054057 hace referencia al uso potencial del THCV para tratar la epilepsia contra un rango de enfermedades.

. 000019

[0008] La WO2009/007697 describe formulaciones que contienen THCV y CBD.

[0009] Tres ensayos controlados han investigado el potencial
5 anti-epiléptico del cannabidiol. En cada uno, se da cannabidiol en forma oral a enfermos con convulsiones focales o tónico-clónicas generalizadas.

[0010] Cunha et al (1980) reporta un estudio en 16 pacientes
10 tónico-clónicos quienes no se sienten bien con la medicación convencional. Ellos recibieron su medicación regular y 200-300 mg de cannabidiol o un placebo. De los pacientes quienes recibieron CBD, 3 mostraron mejora completa, 2 parcial, 2 menor, mientras 1 permaneció sin cambio. Solo el efecto indeseado es sedación leve.
15 De los pacientes quienes recibieron el placebo, 1 mejoró y 7 permanecieron sin cambio.

[0011] Ames (1986) reportó un estudio menos exitoso en el que a
20 12 pacientes epilépticos se les dio 200-300 mg de cannabidiol por día, además de los fármacos antiepilépticos estándar. No parecía haber ninguna mejora significativa en la frecuencia de las convulsiones.

[0012] Trembly et al (1990) reportó en ensayo abierto con un
25 único paciente a quien se le dio 900-1200 mg de cannabidiol al día durante 10 meses. Este ensayo mostró que la frecuencia de las convulsiones se redujo marcadamente en el paciente.

000020

[0013] Es quizás significativo que en estos ensayos en más de 20 años no ha habido un mayor desarrollo. Esto se podría deber a un número de factores que incluyen un prejuicio general contra las medicinas con base en cannabis. También es posible que los niveles de dosis utilizados en los ensayos no sean óptimos y el solicitante ha determinado que los cannabinoides pueden producir curvas de respuesta de dosis con forma de campana.

[0014] Además de las descripciones que sugieren que el CBD puede ser benéfico existe un reporte (Davis & Ramsey) de que se ha administrado tetrahidrocanibinol (THC) a 5 niños institucionalizados quienes no respondieron al tratamiento estándar (Fenobarbital y Fenoitina). Uno llegó a estar completamente libre de convulsiones, uno llegó a estar casi completamente libre de convulsiones, y los otros tres no empeoraron como antes.

[0015] Sin embargo, existen más de cuarenta tipos reconocidos de síndrome epiléptico parcial debido a susceptibilidad a las convulsiones que varía de paciente a paciente (McCormick y Contreras, 2001, Lutz, 2004) y se encuentra que una exposición a los fármacos es efectiva contra estos tipos diferentes.

[0016] La actividad neuronal es un prerrequisito para la función cerebral apropiada. Sin embargo, perturbar el equilibrio inhibitor - excitador de la actividad neuronal puede inducir las convulsiones epilépticas. Estas convulsiones epilépticas se pueden agrupar en dos categorías básicas: convulsiones parciales

000021

y generalizadas. Las convulsiones parciales se originan en regiones específicas del cerebro y permanecen localizadas - más comúnmente los lóbulos temporales (que contienen el hipocampo), mientras que las convulsiones generalizadas aparecen en el prosencéfalo completo como una generalización secundaria de una convulsión parcial (McCormick and Contreras, 2001, Lutz, 2004). Este concepto de clasificación de convulsiones parciales y generalizadas no llega a ser la práctica común hasta que la Liga Internacional Contra la Epilepsia publicó un esquema de clasificación de convulsiones epilépticas en 1969 (Merlis, 1970, Gastaut, 1970, Dreifuss et al., 1981).

[0017] La Liga Internacional Contra la Epilepsia clasifica adicionalmente convulsiones parciales, separándolas en simple y compleja, dependiendo de la presencia o el deterioro de un estado de conciencia (Dreifuss et al., 1981).

[0018] La liga también categoriza las convulsiones generalizadas en numerosos tipos de convulsiones clínicas, de los cuales se bosquejan adelante algunos ejemplos:

[0019] La ausencia de convulsiones ocurre frecuentemente, tiene un inicio e interrupción repentino de actividades continuas. Adicionalmente, el habla se hace más lenta o impedida con las convulsiones que duran solo unos pocos segundos (Dreifuss et al., 1981).

000022

[0020] Las convulsiones tónico-clónicas, frecuentemente conocidas como "tónico-Clónicas generalizadas", son las más frecuentes de las convulsiones generalizadas (Dreifuss et al., 1981). Este tipo de convulsión generalizada tiene dos etapas: convulsiones de

5 músculo tónico que a su vez dan paso a la etapa clónica de movimientos convulsivos. El paciente permanece inconsciente a lo largo de la convulsión y durante un periodo variable después de esto.

10 [0021] Las convulsiones atónicas, conocidas como "Episodios de caída", son el resultado de la pérdida repentina del tono muscular en un músculo específico, grupo de músculos o todos los músculos en el cuerpo (Dreifuss et al., 1981).

15 [0022] El inicio de las convulsiones epilépticas puede amenazar la vida de los pacientes que también han experimentado implicaciones de salud a largo plazo (Lutz, 2004). Estas implicaciones pueden tomar cualesquier formas:

- 20 • problemas en la salud mental (por ejemplo prevención del desarrollo normal de la sinapsis glutamatérgica en la infancia);
- déficits cognitivos (por ejemplo disminuir la capacidad de los circuitos neuronales en el hipocampo para aprender y
- 25 almacenar en la memoria);
- cambios morfológicos (por ejemplo pérdida selectiva de neuronas en las regiones CA1 y CA3 del hipocampo en pacientes que presentan epilepsia de lóbulo temporal mesial

000023

como resultado de excitotoxicidad) (Swann, 2004, Avoli et al., 2005)

[0023] Llama la atención que la epilepsia también afecta grandemente el estilo de vida del enfermo que vive potencialmente con el temor de lesión consecencial (por ejemplo lesión de cabeza) que resulta de una convulsión tónico-clónica generalizada o la incapacidad de realizar las tareas diarias o la incapacidad de conducir un vehículo a menos que tenga un periodo prolongado libre de convulsiones (Fisher et al., 2000).

[0024] Tres modelos extensos in vivo y bien establecidos de convulsión aguda, que imitan la actividad neuronal y los síntomas físicos posteriores que se manifiestan en una convulsión que sufre alguien con epilepsia, son:

- modelo inducido por pentilenotetrazol de convulsiones generalizadas (Obay et al., 2007, Rauca et al., 2004);
- modelo inducido por pilocarpina de convulsiones del lóbulo temporal (es decir hipocampo) (Pereira et al., 2007); y
- modelo inducido por penicilina de convulsiones parciales (BDStanci and Bagirici, 2006).

Estos proporcionan un rango de convulsiones y modelos de epilepsia, esenciales para la investigación terapéutica en los humanos.

. 000024

[0025] Es un objeto de la presente invención identificar fito-canabinoides o combinaciones de fito-canabinoides que tienen uso en el tratamiento de formas específicas de convulsiones asociadas con epilepsia.

5

[0026] Es otro objeto de la presente invención determinar rangos de dosis que prueban probablemente ser efectivos e identificar combinaciones de canabinoides (que podrían presentarse en diferentes quimiotipos o derivados de cannabis) que prueban ser
10 probablemente más benéficos debido a las diferencias probables en sus mecanismos de acción.

BREVE RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

15 [0027] De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se proporciona uno o una pluralidad de fitocannabinoides seleccionados del grupo que consiste de tetrahydrocannabinol (THCV) y cannabidiol (CBD) para uso en el tratamiento de convulsiones generalizadas y/o convulsiones parciales.

20

[0028] Preferiblemente el medicamento es para tratar convulsiones clónicas y/o tónicas.

[0029] La dosis diaria preferida de THCV es por lo menos 1.5 mg,
25 más preferiblemente por lo menos 5 mg a 10 mg a 15mg o más.

000025

[0030] Preferiblemente el THCV se utiliza en combinación con por lo menos un segundo canabinoide terapéuticamente efectivo, preferiblemente CBD.

5 [0031] El CBD está presente preferiblemente en una cantidad que proporcionará una dosis diaria de por lo menos 400 mg, más preferiblemente por lo menos 600 mg y tanto como 800 mg o más, pero preferiblemente menos de 1200 mg.

10 [0032] Los cannabinoides pueden estar presentes como cannabinoides puros o aislados o en la forma de extracto de plantas. Cuando se utiliza un extracto de planta es preferible que el contenido de THC sea menos de 5% en peso de los cannabinoides totales, más preferiblemente menos de 4% a 3%, 2% y 1%. El THC se puede
15 retirar selectivamente de los extractos utilizando técnicas tales como cromatografía.

[0033] La invención también se extiende a utilizar un fito-
canabinoide en la fabricación de un medicamento para tratar una
20 forma específica de epilepsia.

[0034] De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención se proporciona una composición para uso en el tratamiento de convulsiones generalizadas y/o convulsiones parciales que
25 comprende THCV y o CBD

000026

[0035] La composición toma preferiblemente la forma de un extracto de planta que contiene uno o más fitocannabinoides y uno o más excipientes.

5 [0036] De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención se proporciona THCV y/o CBD para uso en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de convulsiones generalizadas y/o convulsiones parciales.

10 [0037] De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención se proporciona un método para tratar convulsiones generalizadas y/o convulsiones parciales que comprende administrar a un paciente un medicamento que comprende una cantidad efectiva de THCV y/ o CBD.

15 [0038] El uso combinado se predice en diferentes mecanismos evidentes de acción que dan los diferentes resultados observados en diferentes modelos de animal y en diferentes dosis.

20 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

[0039] Las realizaciones de la invención se describen adicionalmente aquí adelante con referencia a los dibujos que acompañan, en los que

25 [0040] La Figura 1 muestra latencias para la severidad de las convulsiones iniciales y posteriores. Las latencias medias para la primer reflejo mioclónico (FMJ) y se muestran las puntuaciones

000027

de $3.5 \pm \text{E.E.M.}$ para el vehículo o para las dosis altas, medias o bajas de THCV BDS y 70 mg/kg PTZ. $n = 8 - 10$;

[0041] La Figura 2 muestra la duración y tiempo de la convulsión hasta la muerte. Las duraciones medias de las convulsiones en animales que sobreviven, y el tiempo desde el primer signo de convulsión hasta la muerte cuando sucede, se muestran $\pm \text{E.E.M.}$ para el vehículo o para las dosis altas, medias o bajas de THCV BDS y 70mg/kg PTZ. $n = 3 - 10$ dependiente en proporciones de animales que mueren dentro de los grupos experimentales. $\int =$ grupo de vehículo no tiene muertes y no se muestra valor allí;

[0042] La Figura 3 muestra calificaciones de severidad mediana. Calificaciones de severidad mediana para los grupos de animales tratados con el vehículo o con dosis altas, medias o bajas de THCV BDS antes de 70 mg/kg PTZ. $n = 10$ para todos los grupos;

[0043] La Figura 4 muestra los índices de mortalidad. Los índices de mortalidad expresados como por porcentajes para animales tratados con vehículo o con dosis altas, medias o bajas de THCV BDS y 70mg/kg PTZ. $n = 10$ para todos los grupos. $\int =$ el grupo de vehículo no tiene muertes, por lo tanto no se muestra valor;

[0044] La Figura 5 muestra latencias para severidades de convulsiones iniciales y finales. Las latencias medias para el primer reflejo mioclónico (FMJ) y los puntajes de 3.5 se muestran $\pm \text{E.E.M.}$ para el vehículo o para las dosis altas, medias o bajas de THCV BDS y 80mg/kg PTZ. $n = 7 - 10$;

. 000028

[0045] La Figura 6 muestra la duración y el tiempo de la convulsión hasta la muerte. Las duraciones medias de las convulsiones en animales que sobreviven, y el tiempo desde el primer signo de convulsión hasta la muerte en aquellos en los que se presenta, se muestra $\pm$ E.E.M. para el vehículo o para las dosis altas, medias o bajas de THCV BDS y 80mg/kg PTZ. $n = 3 - 7$ dependiente de las proporciones de animales que mueren dentro de los grupos experimentales;

10

[0046] La Figura 7 muestra las calificaciones de seguridad mediana. Calificaciones de seguridad mediana para los grupos de 7 animales tratados con vehículo o con dosis altas, medias o bajas de THCV BOS antes de 80 mg/kg de PTZ. $n = 10$ para todos los grupos;

15

[0047] La Figura 8 muestra los índices de mortalidad. Los índices de mortalidad expresados como porcentajes para animales tratados con vehículo o con dosis altas, medias o bajas de THCV BOS y 80mg/kg de PTZ. $n = 10$ para todos los grupos;

20

[0048] La Figura 9 A-D muestra el desarrollo de la convulsión inducida por PTZ y la duración con THCV puro. Una Banda C muestra la latencia media (s) de la inyección de 80 mg/kg de PTZ para: el primer signo de convulsión (A); el desarrollo de convulsiones mioclónicas (B) y las convulsiones tónico-clónicas completas (C) para el vehículo y los grupos dosificados con THCV. $n=5-16$ dependiendo de la incidencia de cada marcador dentro de un grupo

25

000029

específico. (C) muestra la duración media de las convulsiones (s) en animales que sobreviven post-convulsión. Todos los valores $\pm$ E.E.M., * indica la diferencia significativa del grupo de vehículo ($P < 0.05$; prueba U Mann-Whitney);

5

[0049] La Figura 10 A-B muestra el efecto de CBD en convulsiones inducidas por PTZ A: % de mortalidad experimenta como resultado de inyección IP de 80mg/kg PTZ en vehículo y animales dosificados con CBD (1, 15 10,100 mg/kg de CBD) (n=15 para todos los grupos).

10 B: % de animales dosificados con CBD y vehículo (1, 10, 100 mg/kg de CBD) que experimentan convulsiones tónico-clónicas como resultado de la inyección IP de 80 mg/kg de PTZ. * indica el resultado significativo ($p < 0.01$);

15 [0050] La Figura 11 muestra la carencia del efecto de THCV en el porcentaje de mortalidad. Se evalúa la significancia utilizando una prueba binomial mediante comparación con control y la significancia se acepta a $P < 0.05$. No se encuentra diferencia significativa vs control en ninguna dosis;

20

[0051] La Figura 12 muestra la carencia del efecto de THCV en la severidad de convulsión máxima media. Se evalúa la significancia mediante ANOVA de una vía con la prueba post-hoc de Tukey; $P > 0.5$ para todas las comparaciones vs control;

25

[0052] La Figura 13 A-D muestra el porcentaje de animales en cada grupo que alcanza estados de convulsión específicos cuando se

000030

trata con THCV. Las diferencias significativas vs control se evalúan utilizando una prueba binomial. $P > 0.05$.

5 [0053] La Figura 14 muestra el efecto de CBD en el porcentaje de mortalidad. Se evalúa la significancia mediante prueba binomial; * muestra un aumento significativo en la mortalidad ($P < 0.05$). Note que este efecto solo aparece en 10 mg/kg y se pierde a 100 mg/kg, lo que sugiere un efecto bifásico;

10 [0054] La Figura 15 muestra la severidad de convulsión máxima media. Se evalúa la significancia mediante ANOVA de una vía con la prueba post-hoc de Tukey; $P > 0.5$ para todas las comparaciones vs control;

15 [0055] La Figura 16 A-D describe el porcentaje de animales en cada grupo que alcanza estados de convulsión específicos. Se evalúan las diferencias significativas vs control utilizando una prueba binomial. $P \leq 0.05$ (*); $P \leq 0.001$ (***);

20 [0056] La Figura 17 muestra los efectos de CBD luego de frecuencia tónico-clónica media. Se evalúa la significancia utilizando ANOVA de una vía con la prueba post-hoc de Tukey. $P \leq 0.05$ (*); $P \leq 0.01$ (**);

25 [0057] La Figura 18 describe el porcentaje de duración del tiempo gastado en un estado tónico-clónico comparado con la duración total del periodo de la convulsión. Se evalúa la significancia

000031

utilizando ANOVA de una vía con la prueba post-hoc de Tukey. $P \leq 0.05$ (*);

[0058] La Figura 19 A-B describe los efectos de CBD luego de convulsiones tónico-clónicas sin control postural. A: % de animales que experimentan convulsiones tónico-clónicas sin control postural. B: frecuencia con la que los animales exhiben convulsiones tónico-clónicas sin control postural en el periodo de registro de dos horas (o hasta muerte). A: prueba estadística binomial; B: ANOVA de una vía seguido por la prueba de Tukey. **, *** y # indican $p \leq 0.01$, 0.001 y 0.1 respectivamente; y

[0059] La Figura 20 A-C describe el efecto de CBD en la severidad y mortalidad de la convulsión inducida por penicilina. A: Severidad mediada de las convulsiones (línea gris), también se muestran los percentiles 25 y 75 (líneas horizontales negras) y los valores máximo y mínimo (barras de error hacia arriba y hacia abajo respectivamente). B: Porcentaje de animales que permanecen libres de convulsiones. C: Porcentaje de mortalidad. A: ANOVA de una vía seguido por la prueba de Tukey. B&C: prueba estadística binomial; *, ** y # indican $p \leq 0.05$, 0.001 y 0.1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

25 Modelo PTZ - Ejemplos 1-3

Metodología general para el modelo PTZ

Animales

. 000032

[0060] Se utilizan ratas Wistar macho (P24-29; 75-110 g) para evaluar los efectos de los cannabinoides: THCV (BDS y puro) y CBD en el modelo PTZ de las convulsiones generalizadas. Los animales se habitúan al ambiente de prueba, las jaulas, el protocolo de inyección y la manipulación antes de la experimentación. Los animales se alojan en un cuarto a 21° C en un ciclo de 12 horas luz: oscuridad (luces en 0900) en 50% de humedad, con acceso libre al agua y alimento.

10 Montaje experimental

[0061] Se ponen cinco tanques Perspex de 6L con tapas en un único banco con divisiones entre ellos. Se montan cámaras de televisión de circuito cerrado (CCTV) entre las divisiones para observar el comportamiento de la rata. Se enlazan las cámaras Sony Topica CCO (Bluecherry, USA) por medio de cables BNC a un PC de bajo ruido por medio de tarjetas de captura digital Brooktree (Bluecherry, USA). Se utiliza el software Zoneminder (<http://www.zoneminder.com>) para supervisar las ratas, los registros de inicio y finales y el manejo de los archivos de video. Se utilizan secuencias de comandos Linux para codificar los archivos de video en un formato adecuado para análisis fuera de línea adecuado utilizando The Observer (Noldus Technologies).

25 Dosis

[0062] Se utiliza un rango de dosis de PTZ (50-100 mg/kg de peso corporal) para determinar la mejor dosis para inducción de las

• 000033

convulsiones (ver adelante). Como resultado, las dosis de 70 y 80 mg/kg inyectadas intra-peritonealmente (IP; solución madre 50 mg/ml en 0.9 % de solución salina) se utilizan para los cannabinoides.

5

Protocolos Experimentales

[0063] En el día de la prueba, los animales reciben una inyección IP con los cannabinoides (dosis media, baja o alta) o un volumen emparejado del vehículo de los cannabinoides (1:1 :18 etanol:Cremofor: 0.9% p/v de solución NaCl), que sirven como el grupo de control negativo. Luego se observan los animales durante 30 mins, tiempo después del cual reciben una inyección IP de 70 o 80 mg/kg de PTZ. Los controles de vehículo negativo se realizan en paralelo con sujetos dosificados con canabinoide. Después de recibir una dosis de PTZ, se observan los animales y se graban para determinar la severidad de la convulsión y la latencia en diversos tipos de comportamiento de la convulsión (ver análisis in vivo, adelante). Los animales se graban durante media hora después del último signo de convulsión, y luego se regresan a su jaula.

Análisis In vivo

[0064] Se observan los animales durante los procedimientos experimentales, pero todos los análisis se realizaron fuera de línea en archivos de video registrados utilizando el software de análisis del comportamiento The Observer (Noldus, Países Bajos).

• 000034

Se utiliza un sistema de clasificación de severidad de la convulsión para determinar los niveles de la convulsión experimentada por los sujetos (Pohl & Mares, 1987). Todos los signos de la convulsión se detallan para todos los animales.

5

Tabla 1 Escala de clasificación de la severidad de la convulsión, adaptada de Pohl & Mares, 1987.

Clasificación de la convulsión	Expresión del comportamiento	Reflejo de enderezamiento
0	Sin cambios en el comportamiento	Conservado
0.5	Comportamiento anormal (oler, sudoración excesiva, orientación conservada)	Conservado
1	Espasmos mioclónicos aislados	Conservado
2	Convulsión clónica atípica	Conservado
3	Clono de extremidad anterior bilateral completamente desarrollado	Conservado
3.5	Clono de extremidad anterior con cuerpo y componente tónico	Conservado
4	Convulsión tónico-clónica con fase tónica suprimida	Conservado
5	Convulsión tónico-clónica completamente desarrollada	Perdido
6	Muerte	Perdido

10 Latencia de inyección de PTZ para indicadores específicos de desarrollo de convulsión:

000035

[0065] se registra la latencia (en s) de la inyección de PTZ para el primer espasmo mioclónico (FMJ; clasificación de 1), y al animal obteniendo el "clono de los miembros anteriores con
5 componente tónico y torsión corporal" (clasificación 3.5). El FMJ es un indicador del inicio de la actividad de la convulsión, mientras que >90% de los animales desarrollan clasificaciones de 3.5, y es un buen marcador del desarrollo de convulsiones más severas. Los datos se presentan como la media $\pm$ E.E.M. dentro de
10 un grupo experimental.

Severidad máxima de la convulsión:

[0066] Esto se da como el valor mediano para cada grupo
15 experimental con base en la Escala de clasificación adelante.

% de mortalidad:

[0067] El porcentaje de animales dentro de un grupo experimental
20 que mueren como resultado de convulsiones inducidas por PTZ. Observe que la mayor parte de los animales que desarrollan convulsiones tónico-clónicas (clasificaciones de 4 y 5) en el estudio THCV (BDS) mueren como resultado, y que una clasificación de 6 (muerte) denota automáticamente que el animal también
25 experimenta convulsiones tónicas-clónicas.

Duración de la convulsión:

000036

[0068] El tiempo (en segundos) del primero signo de convulsión (típicamente FMJ) para el último signo de convulsión o, en el caso de sujetos que mueren, el tiempo de muerte - separado en los animales que sobreviven y aquellos que no. Esto se da como la media $\pm$ E.E.M. para cada grupo experimental.

Estadísticas:

[0069] Se miden las diferencias en las latencias y duraciones mediante análisis de varianza de una vía (ANOVA) con prueba post-hoc de Tukey. $P \leq 0.05$ se considera significativo.

Ejemplo 1- THCV (BDS)

[0070] El THCV BDS comprende un extracto completo de un chemovar en el que el THCV es el canabinoide predominante. (es decir este es el canabinoide principal presente en el extracto, 80% en peso del contenido total de canabinoide). El THC es el segundo canabinoide más prevalente, y está presente en cantidades significativas. (es decir este comprende más de 10% en peso del contenido total de canabinoide, está presente a aproximadamente 16%), y existe un número menor de canabinoides identificados, cada uno comprende menos de 2% en peso del contenido total de canabinoide cuando se mide por análisis HPLC. La relación de THCV a THC en este extracto es aproximadamente 5:1.

[0071] De hecho el contenido de THCV es 67.5% en peso del extracto y el contenido de THC es 13.6% en peso del extracto, con

000037

los otros cannabinoides identificados en total que comprende aproximadamente 3% en peso del extracto, el 16% restante no comprende cannabinoides.

5 Estudio piloto PTZ

[0072] Las convulsiones inducidas por un rango de concentraciones PTZ (50-100 mg/kg; el rango presente en la literatura) en ratas se investigan para determinar una dosis óptima antes de la
10 investigación del efecto canabinoide. Las dosis PTZ de:

- 50mg/kg y 60 mg/kg induce muy poca actividad similar a convulsiones (n=4);
- 70mg/kg típicamente induce convulsiones clónicas
15 (clasificación de 3.5; 8 de 13 sujetos);
- 80mg/kg induce regularmente convulsiones tónico-clónicas (clasificaciones de 4 y 5; 6 de 10 sujetos).

[0073] Adicionalmente, se encuentra que la dosificación repetida
20 con PTZ resulta en sensibilidad aumentada durante el tiempo; por lo tanto no se realizan experimentos en animales que ya han recibido una dosis de PTZ.

[0074] El efecto de THCV BDS en convulsiones inducidas por PTZ se
25 evalúa primero contra una dosis de PTZ de 70 mg/kg. Como se describe adelante, esto produce un grupo de control de vehículo que no experimenta típicamente calificaciones de convulsiones severas. Por lo tanto el THCV BDS también se detecta contra una

000038

dosis de 80 mg/kg de PTZ. Se considera que la severidad aumentada de la convulsión experimentada por los animales de control de vehículo expuestos a 80 mg/kg de PTZ es una prueba más apropiada de actividad anti-convulsiva potencial.

5

Efecto de THCV BDS en convulsiones inducidas por PTZ moderadamente severas (70mg/kg)

[0075] Se evalúan tres dosis de THCV BDS contra una concentración de PTZ conocida por inducir las convulsiones moderadas en ratas (70 mg/kg; ver piloto, anterior). Las dosis altas, medias o bajas de THCV BDS utilizadas son 0.37, 3.70 y 37.04 mg/kg, y producen dosis THCV reales de 0.25, 2.5 y 25 mg/kg respectivamente. Estas dosis se emparejan mediante el contenido de THCV a aquellas que se utilizan para detección del THCV puro contra convulsiones inducidas por PTZ.

[0076] El THCV BDS no tiene ningún efecto significativo en latencia para el primer espasmo mioclónico o en la latencia para obtener una clasificación de severidad de 3.5 en la escala de severidad de convulsión (Fig 1). Cabe notar que aunque los valores para estas variables son mayores para los animales tratados con THCV BDS de dosis media y alta comparado con control, esto falla en alcanzar significancia ($P > 0.05$). De forma similar, no se observa impacto significativo en la duración de la convulsión (Fig 2).

000039

[0077] Los efectos de THCV BDS en severidad de la convulsión (Fig 3) y mortalidad (Fig 4) en animales que reciben dosis de 70 mg/kg de PTZ no conforman un patrón simple. Ningún animal inyectado con solo vehículo excede la clasificación de severidad mediana de 3.5 para este grupo, y no mueren animales (n = 10).

[0078] En contraste, 70mg/kg de PTZ induce convulsiones tónico-clónicas severas y muerte en 50% de los animales inyectados con una dosis baja de THCV BDS, lo que demuestra clasificación de severidad media de 4.75. Este aumento en la severidad no es significativo. Sin embargo, los animales inyectados con medio y altas dosis de THCV BDS exhiben una clasificación de severidad mediana inferior e índices de mortalidad inferiores que aquellos expuestos a bajas dosis (Figuras 3 & 4). Los índices de mortalidad media y de alta dosis son mayores que aquellos del grupo de vehículo, pero no significativamente ($P > 0.05$; Fig 4). Sin embargo, las clasificaciones de severidad mediana son los mismos entre & dosis altas (Fig 3). Se requiere esto patrón de resultados que sugiere que un conjunto adicional de experimentos, en los que el THCV BDS se detecta contra una dosis de PTZ que induciría convulsiones severas en animales de control (tratados con vehículo).

Efecto de THCV BDS en convulsiones inducidas por PTZ severas (80 mg/kg)

[0079] Se evalúan los efectos de las mismas tres dosis de THCV BDS en convulsiones inducido por 80 mg/kg de PTZ. Es valioso

000040

observar que 80 mg/kg induce convulsiones más significativamente severas que 70 mg/kg en grupos de control de vehículo ($P = 0.009$), con clasificaciones de severidad de convulsión mediana de 6 y 3.5 respectivamente. El THCV BDS no tiene un efecto significativo en las latencias a FMJ o una clasificación de severidad de 3.5 (Fig 5). De forma similar, no se observa efecto en duraciones de la convulsión (Fig 6).

[0080] El THCV BDS de baja dosis reduce la severidad de la convulsión (Fig 7) y la mortalidad (Fig 8) en animales que reviven dosis de 80 mg/kg de PTZ. Los animales que reciben THCV BDS bajo tiene una clasificación de severidad mediana inferior (3.5 comparado con 6) que los controles de vehículo. Sin embargo, esta diferencia no es significativa ($P > 0.5$). El grupo de dosis THCV BDS bajo también tiene un índice de mortalidad medio que el grupo de control de vehículo (30% vs 60%).

[0081] Los grupos tratados con dosis altas y medias de THCV BDS tienen una clasificación de convulsión menor de 4.75 ($P > 0.5$ vs control), y un índice de mortalidad menor de 50%, comparado con 6 y 60% respectivamente.

Resumen y conclusión in vivo

[0082] La detección de THCV BDS en el modelo PTZ no parece tener ningún efecto anti- o pro-convulsivo significativo en convulsiones inducidas por PTZ moderadas o severas. Sin embargo, un intento hacia baja severidad y mortalidad se ve en animales

000041

que reciben una dosis baja de THCV BDS antes de la inducción de convulsiones severas (80mg/kg de PTZ), comparado con los controles de vehículo.

- 5 [0083] Es posible que este efecto se enmascara en dosis mayores de THCV BDS mediante niveles mayores de otros constituyentes cannabinoides (tal como THC) presentes en el contenido no THCV del THCV BDS. Las dosis mayores de THCV BDS contendrán dosis aumentadas del contenido no THCV, tal como THC, que se pueden
- 10 oponer a cualesquier efectos positivos potenciales de THCV.

Ejemplo 2 - THCV (puro)

Efecto de THCV puro contra convulsiones inducidas por PTZ

- 15 [0084] Se evalúan dosis bajas (0.025 mg/kg), medias (0.25 mg/kg) y altas (2.5 mg/kg) de THCV puro por sus efectos en convulsiones inducidas por PTZ. Es valioso observar en este punto, para comparaciones al Ejemplo 1 (THCV BDS), que se utilizan dosis diferentes de THCV puro comparado con THCV BDS. Ver Tabla 2
- 20 adelante.

Tabla 2. Comparación de THCV BDS y dosis THCV puras utilizadas en el modelo PTZ

Prueba CB	Dosis "baja" (mg/kg)	Dosis "media" (mg/kg)	Dosis "alta" (mg/kg)
THCV BDS	0.25	2.5	25
THCV puro	0.025	0.25	2.5

Los valores dados son para el contenido THCV efectivo de dosis (por lo tanto las dosis reales de THCV BDS son aproximadamente 1.5 veces mayores).

5 [0085] 80 mg/kg de PTZ induce exitosamente las convulsiones de varias severidades en animales de todos los 4 grupos experimentales (n=16 por grupo). Las convulsiones inducidas por PTZ conducen a la muerte del 44% de los animales que recibieron solo vehículo. Los grupos que recibieron THCV alto, medio o bajo
10 exhiben índices de mortalidad inferiores de 41 %, 33% y 38% respectivamente; sin embargo estos valores no son significativamente diferentes a aquellos del grupo de vehículo 15 (p>0.05, prueba binomial).

15 [0086] Los valores medios para latencia para el primer signo de convulsión, y para clasificaciones de [3] y [5] en la Escala de clasificación de convulsión utilizada, así como también la duración de la convulsión para la supervivencia de los animales, se describen en las Figuras 9A-D.

20

[0087] Se puede ver que las convulsiones inician después, como se muestra por latencia aumentada para la primera manifestación del comportamiento similar a convulsión (Fig 9A) en animales que recibieron THCV comparado con los controles de vehículo.

25

[0088] El retraso del inicio es significativo en la dosis mayor de THCV (p=0.02). Se ve un patrón similar para latencias en clasificaciones de [3] y [5] (Figs. 9B y 9C) con todas las dosis

000043

THCV que exhiben latencias aumentadas, que alcanzan un nivel significativo en la dosis más alta de THCV ($p=0.017$ y 0.013 para [3] y [5] respectivamente).

5 [0089] También se observa que la duración de las convulsiones inducidas por PTZ en animales que sobreviven al periodo experimental es significativamente más corta después de la administración de la dosis media del THCV comparado con los controles de vehículo (Figura 90; $p=0.03$). La Tabla 3 adelante
10 exhibe los valores para la severidad mediana de la convulsión en cada grupo experimental.

Tabla 3. Severidad de la convulsión e incidencia

	Vehículo	THCV 0.025 mg/kg	THCV 0.25 mg/kg	THCV 2.5 mg/kg
Severidad mediana	4.25	3.5	3.5	3.5
% sin convulsión	12.5	5.9	33.3*	18.8

15

[0090] Se dan las severidades máximas medianas y el % de los animales que no experimentan ningún signo de convulsión para cada grupo experimental ($n=16$ para cada valor). * indica la diferencia significativa del grupo de vehículo (prueba de significancia
20 binomial, $P<0.05$).

[0091] Los animales de control de vehículo exhiben una severidad mediana de convulsión de 4.25, mientras que todos los grupos que recibieron THCV tiene una clasificación de severidad mediana de
25 3.5. Esta reducción no es significativamente diferente.

000044

[0092] 12.5% de los animales de control de vehículo no exhiben indicadores de convulsión, lo que sugiere que estos animales no desarrollaron convulsiones después de la administración de PTZ.

- 5 Un número significativamente mayor de animales (33.3%) no exhibe signos de convulsión en el grupo que recibió 0.25 mg/kg (Tabla 3; $P = 0.031$). Estos datos sugieren que la dosis media de 0.25 mg/kg de THCV protege contra el desarrollo de las convulsiones.

10 **Resumen y conclusión in vivo**

- [0093] Los efectos de la dosis alta de THCV en los valores de latencia sugieren que el THCV pueden retrasar el inicio y el desarrollo de la convulsión, mientras que los efectos
- 15 significativos de la dosis media en la incidencia de la convulsión en la dosis THCV medias (0.25 mg/kg) sugiere una acción anticonvulsiva significativa en las convulsiones inducidas por PTZ.

20 **Ejemplo 3 - CBD (puro)**

- [0094] Además del THCV, también se detecta el CBD en el modelo PTZ. Los resultados indican fuertemente que el CBD (en niveles de 100mg/kg) en este modelo es anti-convulsivo cuando se reduce
- 25 significativamente el índice de mortalidad y la incidencia de convulsiones más severas comparado con los animales de control de vehículo.

000045

Efecto de CBD puro contra convulsiones inducidas por PTZ

[0095] Se inyecta CBD puro intra-peritonealmente (IP) en el vehículo estándar (1 :1 :18 etanol: Cremofor: 0.9% p/v NaCl) en
5 dosis de 1, 10 y 100 mg/kg junto a animales que reciben solo vehículo en un volumen emparejado (n=15 para cada grupo). Se administra 60 minutos después PTZ (80 mg/kg, IP).

[0096] 46.7% de los animales de control que recibieron solo
10 vehículo murieron dentro de 30 minutos de la administración de PTZ (Fig 10). En contraste solo 6.7% (solo 1 de 15) de los animales que recibieron 100mg/kg de CBD murieron, una reducción marcada prueba ser significativa ($p<0.001$).

15 [0097] Adicionalmente solo el 6.7% de los animales que recibieron 100 mg/kg de CBD experimentaron convulsiones más severas (clasificación de 5) en comparación con 53.3% de los animales de control de vehículo, también es significativa una reducción ($p<0.001$; Fig 10 in vivo).

20 [0098] En contraste al THCV puro, no se observan aumentos significativos en la latencia del desarrollo de la contracción. Sin embargo, las reducciones significativas y marcadas indican un llamativo efecto anti-convulsivo.

25 [0099] La detección y análisis del CBD puro en el modelo PTZ en dosis alta (100 mg/kg) de CBD en los niveles de mortalidad y la

000046

incidencia de convulsiones más severas sugiere que el CBD puede atenuar la severidad de convulsiones inducidas por PTZ

Modelo de Pilocarpina - Ejemplos 4 y 5

5 Ejemplo 4 - THCV puro

Efecto de THCV puro contra convulsiones inducidas por pilocarpina

[00100] Se inyecta intraperitonealmente THCV puro (IP) en el vehículo estándar (1:1:18 etanol: Cremophor.0.9% p/v NaCl) en dosis de 0.025, 0.25 y 2.5 mg/kg junto a animales que reciben solo vehículo en un volumen emparejado ($n \geq 14$ para cada grupo). Se administra luego 15 minutos después de metilescopolamina (1 mg/kg; para reducir los efectos muscarínicos periféricos de pilocarpina), 45 minutos después la administración mediante pilocarpina (380 mg/kg, IP).

Resultados

[00101] No se observa efecto significativo de THCV en cualquier dosis luego de latencia al inicio de la convulsión ($P > 0.5$ para todas las dosis vs control; ANOVA de una vía con la prueba post-hoc de Tukey). No se ve cambio significativo en el porcentaje de mortalidad vs control para cualquier dosis THCV (Figura 11).

[00102] Además el THCV no tiene efecto luego que alcanza severidad máxima media de la convulsión por grupo de animal (Figura 12).

000047

[00103] También se evalúa el porcentaje de los animales en cada grupo que alcanza un estado de convulsión particular (clonos de miembros anteriores unilateral, clonos de miembros anteriores bilateral, clonos de miembros anteriores bilateral con arrastre y caída y tónico-clónicas) (Figura 13A-D).

[00104] El THCV no provoca cambios significativos en el porcentaje de los animales que muestran clonos de miembros anteriores unilateral, clonos de miembros anteriores bilateral o convulsiones tónico-clónicas en cualquier dosis. De forma interesante, 0.25 mg/kg de THCV provoca un aumento significativo en el porcentaje de los animales que muestra clonos de miembros anteriores bilateral con arrastre y caída aunque no se ve este efecto en cualquier otra dosis.

15

Ejemplo 5 - CBD puro

Efecto de CBD puro contra convulsiones inducidas por pilocarpina

[00105] Se inyecta CBD puro intra-peritonealmente (IP) en el vehículo estándar (1:1:18 etanol:Cremofor:0.9% P/V NaCl) en dosis de 1, 10 y 100n mg/kg junto a animales que recibieron solo vehículo en un volumen emparejado (n≥14 para cada grupo). Se administra luego 15 minutos después metilescopolamina (1 mg/kg; para reducir los efectos muscarínicos periféricos de pilocarpina), 45 minutos después de administración mediante pilocarpina (380 mg/kg, IP).

Resultados

000048

[00106] No se observa efecto significativo de CBD en cualquier dosis luego de latencia al inicio de la convulsión ($P > 0.5$ para todas las dosis vs control; ANOVA de una vía con la prueba post-hoc de Tukey). Un aumento significativo en el porcentaje de mortalidad vs control se ve para la dosis CBD de 10 mg/kg en la Figura 14.

[00107] La Figura 15 detalla que el CBD no tiene efecto luego que se alcanza la severidad máxima de la convulsión por grupo de animal.

[00108] Las Figuras 16 A-D detallan el porcentaje de animales en cada grupo que alcanza estados de convulsión particulares (clonos de miembros anteriores unilateral, clonos de miembros anteriores bilateral, clonos de miembros anteriores bilateral con arrastre y caída y tónico-clónico).

[00109] El CBD provoca reducciones significativas en el porcentaje de los animales que muestra clonos de miembros anteriores unilateral en dosis CBD > 1 mg/kg. De forma interesante, aunque no se encuentran diferencias significativas en el porcentaje de animales que exhiben clonos de miembros anteriores bilateral, el porcentaje de animales se manifiesta con clonos de miembros anteriores bilateral con arrastre y caída se reducen significativamente en todas las dosis CBD > 1 mg/kg. El porcentaje de animales que exhibe convulsiones tónico-clónicas se

000049

reduce significativamente en dosis CBD de 110 mg/kg y 100 mg/kg pero 10 mg/kg (véase Figura 14).

[00110] Los efectos de CBD luego de eventos de convulsión tónico-clónica al examinar la frecuencia media de los eventos tónico-clónicos como se muestra en la Figura 17. El CBD provoca una reducción significativa en la frecuencia tónica-clónica media en todas las dosis probadas. Los efectos CBD luego de la frecuencia media de todas las otras clasificaciones de convulsión también se evalúan en la misma forma pero no se encuentran diferencias significativas vs control ($P > 0.5$ para todos).

[00111] Se examina el porcentaje de duración del tiempo gastado en un estado tónico-clónico comparado con la duración total del periodo de convulsión (Figura 18). El CBD reduce significativamente el porcentaje de duración en dosis de 1 mg/kg y 100 mg/kg pero no 10 mg/kg.

Ejemplo 6

20 Modelo de penicilina - Ejemplo 6 (solo)

Ejemplo 6 - CBD puro

Efectos de CBD puro en convulsiones inducidas por penicilina

[00112] Se administra CBD (1, 10 y 100 mg/kg) o vehículo CBD (1 :1 :18 etanol:Cremofor: 0.9% ^{P/V} NaCl) i.p. a ratas Wistar macho adultas (>250g). Una semana antes de esto, los animales se han implantado quirúrgicamente con una cánula en el ventrículo lateral derecho bajo anestesia. Una hora después de la

000050

administración de CBD, se inyecta penicilina 150IU en el ventrículo lateral derecho en solución salina 1.5IU durante un minuto y el video de comportamiento de la convulsión se registra durante dos horas.

5

[00113] Luego del examen detallado de las respuestas del animal solo a la penicilina (utilizando los datos obtenidos de los grupos de control de vehículo, se ha derivado una Escala de clasificación finalizada para las convulsiones parciales inducidas por penicilina. El siguiente sistema de clasificación que se deriva de diversos sistemas de clasificación existentes y publicadas para este modelo, por lo tanto se utilizará para el análisis de los efectos del fármaco luego de tales convulsiones.

15 **Escala de clasificación de la convulsión para convulsiones parciales inducidas por penicilina.**

0	Periodo latente
1	Carreras y saltos descontrolados
2	Fase mioclónica
3	clonos de miembros anteriores unilateral
4	clonos de miembros anteriores bilateral
5	Convulsión tónico-clónica con control postural retenido
6	Convulsión tónico-clónica sin control postural retenido

[00114] Siete de los doce animales tratados con vehículo desarrollaron convulsiones más severas (convulsiones tónico-clónicas sin control postural; Figura 19 A), mientras que, la administración de 100mg/kg de CBD evita completamente el desarrollo de estas contracciones en una forma significativa ($p=0.001$). Las reducciones casi significativas en el desarrollo

000051

de estas convulsiones se observan en animales tratados con 1 y 10mg/kg de CBD (Figura 16A, 15 $p=0.076$ para ambos). La frecuencia con la que los animales experimentan convulsiones más severas también se afecta significativamente (ANOVA, $p=0.009$; Figura 19 B), con una reducción significativa comparado con el grupo de vehículo a 100 mg/kg de CBD ($p=0.006$) y un efecto casi significativo a 10mg/kg ($p=0.071$).

[00115] El efecto del tratamiento de CBD en la severidad de la convulsión y la mortalidad del animal se describe en la Figura 20 A-C. Una dosis de 100 mg/kg de CBD reduce significativamente la severidad mediana de las convulsiones inducidas por penicilina comparado con animales tratados con vehículo (ANOVA $p=0.024$; diferencia entre el vehículo y 100mg/kg de CBD $p=0.012$; Figura 20 A). De forma interesante, todas las dosis de CBD (1, 10 y 100 mg/kg) aumentan significativamente la proporción de los animales que permanecen libres de convulsión ($p<0.001$ para todas las dosis; Figura 20 B). Finalmente, 100 mg/kg tiene un efecto casi significativo en la mortalidad comparado con vehículo ($p=0.057$).

Conclusión general

[00116] A partir de estos estudios parecería que el THCV (puro) y CBD (puro) se muestra promisorio como un anti-epiléptico para la convulsión generalizada, particularmente convulsión clónica/tónica. Los datos generados para un extracto rico en THCV, que contiene otros cannabinoides que incluyen cantidades significativas de THC, lo que sugiere que el THC se puede

000052

contrarrestar el efecto del THCV y que un extracto canabinoide que contiene THCV como un canabinoide principal o predominante, pero que también sustancialmente no contiene THC o contiene mínima cantidad de THC, que sería deseable para tratar la
5 epilepsia.

[00117] Adicionalmente los resultados con CBD puro sugieren que un extracto que contiene cantidades significativas de THCV y CBO, pero de nuevo contiene mínima cantidad de THC o sustancialmente
10 no contiene THC puede proporcionar una combinación óptima. De acuerdo con lo anterior puede probar ser deseable preparar un extracto predominante THCV en el que THC se retira selectivamente, y sustancialmente (a niveles de menos de un poco porcentaje). Esto se puede mezclar con un extracto rico en CBD
15 (que contiene niveles mucho menores de THC) en el que el CBD es el canabinoide principal y predominante (también con niveles bajos de THC) para producir un extracto con niveles significativos, definidos claramente de THCV y CBO, pero con niveles insignificantes de THC. Tal extracto puede contener otros
20 cannabinoides y los componentes no cannabinoides que resultan de la extracción, mediante por ejemplo, dióxido de carbono como se describe en la WO 04/016277, cuyos componentes pueden soportar un efecto "alentador" en el sistema endocanabinoide.

25 [00118] En la dosificación, un factor de conversión de rata / humano (x6) sugiere una dosis diaria de CBD de por lo menos 600 mg (y opcionalmente entre 400mg y 800mg) y para THCV por lo menos 1.5mg (medio) para preferiblemente por lo menos 15 mg (alto)

000053

[00119] Cuando se utiliza un extracto fitocanabinoide, se desea un extracto con niveles insignificantes o bajos de THC y niveles terapéuticamente efectivos de THCV y/o CBD.

5

[00120] Los datos descritos en los Ejemplos anteriores muestran claramente que aunque el CBD algunas propiedades anti-convulsivas en todos los tres modelos probados, parecería mejor tratar convulsiones parciales o generalizadas. En contraste el THCV es solo efectivo en el modelo PTZ. Este hallazgo sugiere que los dos canabinoides pueden tener diferentes mecanismos de acción y que la combinación puede proporcionar tratamientos más generales. A este respecto el THCV parece selectivo para convulsiones generalizadas, más particularmente convulsiones tónico-clónicas y el CBD parece ser más efectivo en convulsiones parciales y generalizadas.

Referencias

[00121] ALGER, B. E. (2006) Not too excited? Thank your endocannabinoids. *Neuron*, 51,393-5.

[00122] AMES FR. (1986) Anticonvulsant effect of cannabidiol. *South African Medical Journal* 69:14.

25

[00123] AVOLI, M., LOUVEL, J., PUMAIN, R. & KOHLING, R. (2005) Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Prog Neurobiol*.

000054

[00124] BOSTANCI, M. O. & BAGIRICI, F. (2006) The effects of octanol on penicillin induced epileptiform activity in rats: an in vivo study. *Epilepsy Res*, 71, 188-94.

5

[00125] BRUST, J. C., NG, S. K., HAUSER, A. W. & SUSSER, M. (1992) Marijuana use and the risk of new onset seizures. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 103, 176-81.

10 [00126] CONSROE, P.F., WOOD, G.C. & BUCHSBAUM, H. (1975) Anticonvulsant Nature of Marihuana Smoking. *J. American Medical Association* 234 306-307

[00127] CUNHA, J. M., CARLINI, E. A., PEREIRA, A. E., RAMOS, O. L., PIMENTEL, C., GAGLIARDI, R., SANVITO, W. L., LANDER, N. & MECHOULAM, R. (1980) Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*, 21, 175-85.

20 [00128] DAVIS, J P., & RAMSEY, H.H. (1949) Antiepileptic Action of Marijuana-active Substances. *Federation Proceedings* 8 284-285

[00129] DREIFUSS, F. E., BANCAUD, J., HENRIKSEN, O., RUBIO-DONNADIEU, F. PENRY, J. K. & SEINO, M. (1981) Proposal for revised
25 clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 22, 489-501.

000055

[00130] FERDINAND, R. F., VAN DER ENDE, J., BONGERS, I., SELTEN, J. P., HUIZINK, A. & VERHULST, F. C. (2005) Cannabis--psychosis pathway independent of other types of psychopathology. *Schizophr Res*, 79, 289-95.

5

[00131] FISHER, R. S., VICKREY, B. G., GIBSON, P., HERMANN, B., PENOVICH, P., SCHERER, A. & WALKER, S. (2000) The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Res*, 41, 39-51.

10

[00132] GASTAUT, H. (1970) Clinical and Electroencephalographical Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 11, 102-112.

[00133] INSTITUTE OF MEDICINE (1999) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press

15

[00134] LUTZ, B. (2004) On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. *Biochem Pharmacol*, 68, 1691- 8.

20

[00135] MACKIE, K. (2006) Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 46, 101-22.

[00136] MCCORMICK, D. A. & CONTRERAS, D. (2001) On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol*, 63, 815-46.

25

000056

[00137] MERLIS, J. K. (1970) Proposal for an International Classification of the Epilepsies. *Epilepsia*, 11, 114-119. [00138] NG et al. (1990) Illicit drug use and the risk of new-onset seizures, *American Journal of Epidemiology* 132: 47-57.

5

[00139] OBAY, B. D., TASDEMIR, E., TUMER, C., BILGIN, H. M. & SERMET, A. (2007) Antiepileptic effects of ghrelin on pentylenetetrazole-induced seizures in rats. *Peptides*, 28, 1214-9.

10

[00140] PEREIRA, M. B., FREITAS, R. L., ASSIS, M. A., SILVA, R. F., FONTELES, M. L. M., FREITAS, R. M. & TAKAHASHI, R. N. (2007) Study pharmacologic of the GABAergic and glutamatergic drugs on seizures and status epilepticus induced by pilocarpine in adult Wistar rats. *Neurosci Lett*, 419, 253-7.

15

[00141] RAUCA, C., WISWEDEL, I., ZERBE, R., KEILHOFF, G. & KRUG, M. (2004) The role of superoxide dismutase and alpha-tocopherol in the development of seizures and kindling induced by pentylenetetrazol - influence of the radical scavenger alphaphenyl- N-tert-butyl nitron. *Brain Res*, 1009, 203-12.

20

[00142] SANDER, J. W. (2003) The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neural*, 16, 165-70.

25

[00143] SWANN, J. W. (2004) The effects of seizures on the connectivity and circuitry of the developing brain. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 10, 96-100.

000057

[00144] TREMBLY B. SHERMAN M. (1990) Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. Marijuana '90 International Conference on Cannabis and Cannabinoids. Kolympari, Crete, July 8-11, 1990.

[00145] WINGERCHUK, D. (2004) Cannabis for medical purposes: cultivating science, weeding out the fiction. Lancet, 364, 315-6

REIVINDICACIONES

1. Un fitocanabinoide o una pluralidad de fitocannabinoides seleccionados del grupo que consiste de
5 tetrahidrocannabivarina (THCV) y cannabidiol (CBD) para uso en el tratamiento de convulsiones generalizadas y/o convulsiones parciales.
2. THCV y/o CBD para uso en el tratamiento de convulsiones
10 generalizadas y/o convulsiones parciales como se reivindica en la reivindicación 1 en donde las convulsiones generalizadas son convulsiones tónicas y/o clónicas.
3. THCV solo o en combinación con CBD para uso en el
15 tratamiento de convulsiones generalizadas y/o convulsiones parciales como se reivindica en la reivindicación 1 o 2 en donde el THCV está presente en la cantidad que proporciona una dosis diaria de por lo menos 1.5 mg.
- 20 4. THCV solo o en combinación con CBD para uso en el tratamiento de convulsiones generalizadas y/o convulsiones parciales como se reivindica en la reivindicación 1 o 2 en donde el THCV está presente en la cantidad que proporciona una dosis diaria de por lo menos 15 mg.
- 25 5. CBO solo o en combinación con THCV para uso en el tratamiento de convulsiones generalizadas y/o convulsiones parciales como se reivindica en la reivindicación 1 o 2 en donde el CBD está presente en la cantidad que proporciona
30 una dosis diaria de por lo menos 400 mg.

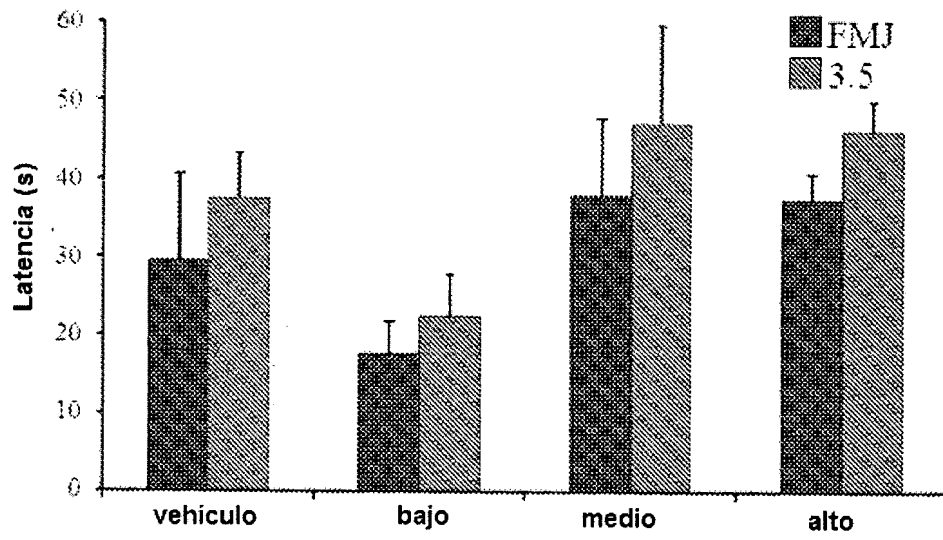
000059

6. CBO solo o en combinación con THCV para uso en el tratamiento de convulsiones generalizadas y/o convulsiones parciales como se reivindica en la reivindicación 1 o 2 en donde el CBD está presente en la cantidad que proporciona una dosis diaria de 400 a 800 mg.
7. THCV y/o CBD para uso en el tratamiento de convulsiones generalizadas y/o convulsiones parciales como se reivindica en la reivindicación 1 o 2 en donde el THCV y/o el CBD está/están presentes como un extracto de planta y dicho extracto de planta comprende menos de 5% en peso de tetrahidrocanabinol (THC) como un porcentaje de cualesquier cannabinoides presentes en el extracto.
8. Una composición para uso en tratar convulsiones generalizadas y/o convulsiones parciales que comprenden THCV y o CBD.
9. THCV y/o CBD para uso en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de convulsiones generalizadas y/o convulsiones parciales.
10. Un método para tratar convulsiones generalizadas y/o convulsiones parciales que comprende administrar a un paciente un medicamento que comprende una cantidad efectiva de THCV y/o CBD.

000060

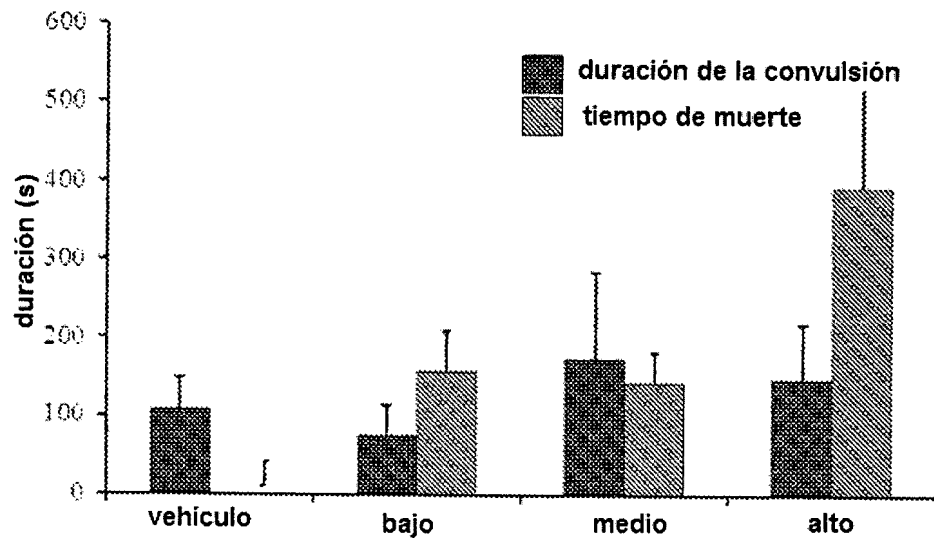
1/21

Figura 1



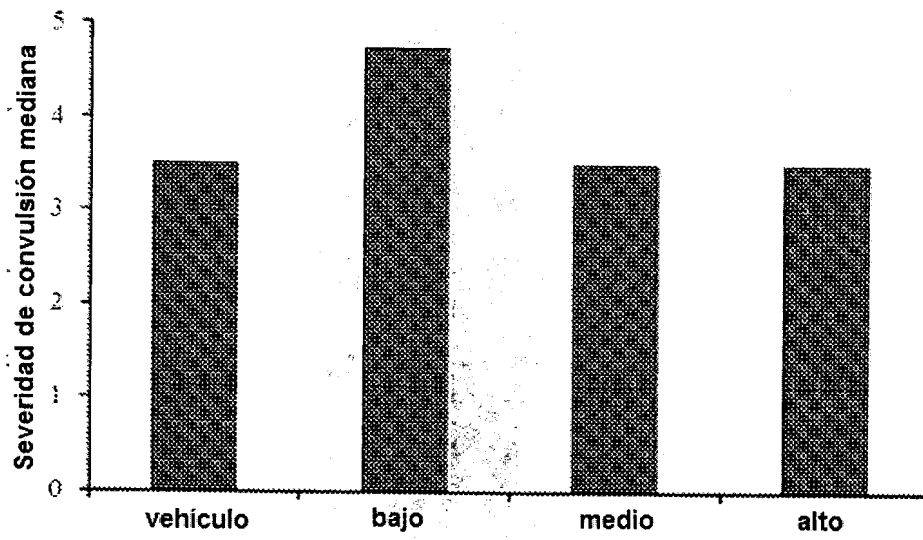
000061

Figura 2



000062

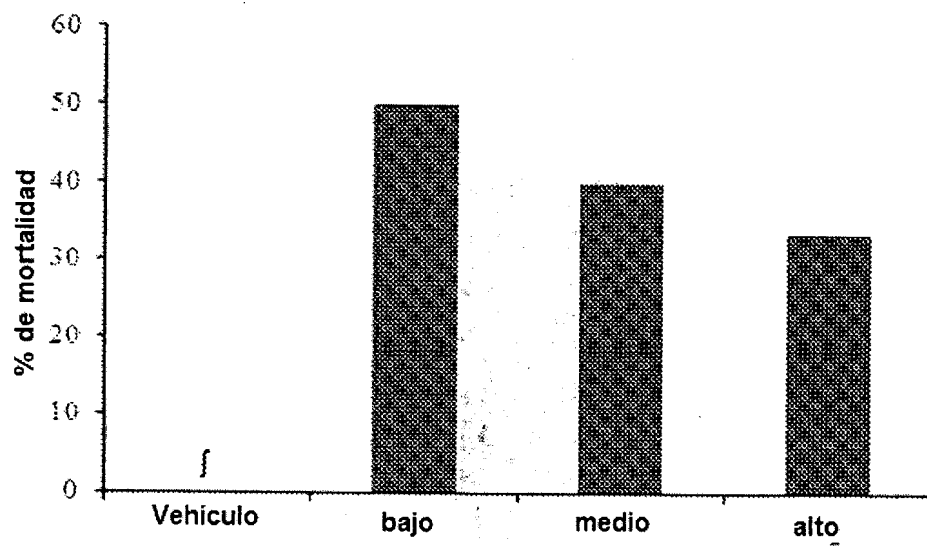
Figura 3



000063

4/21

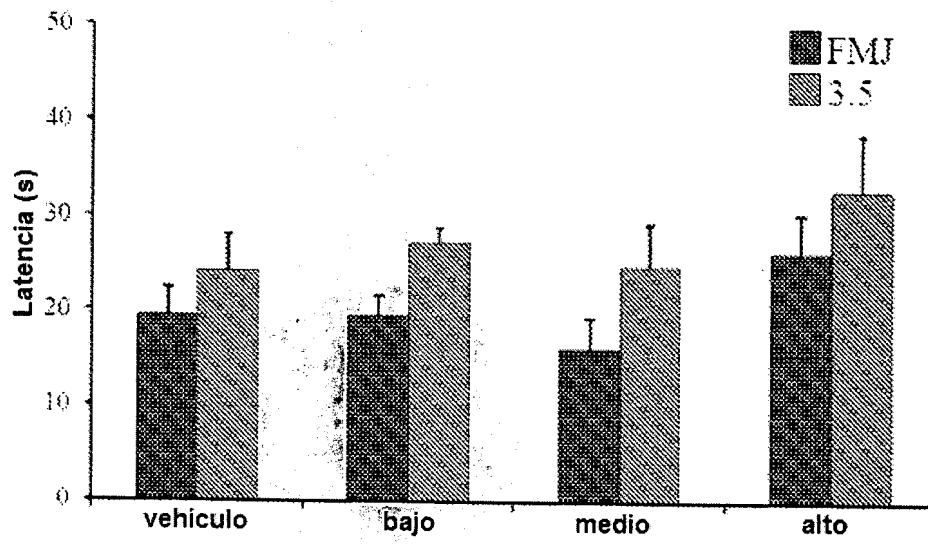
Figura 4



000064

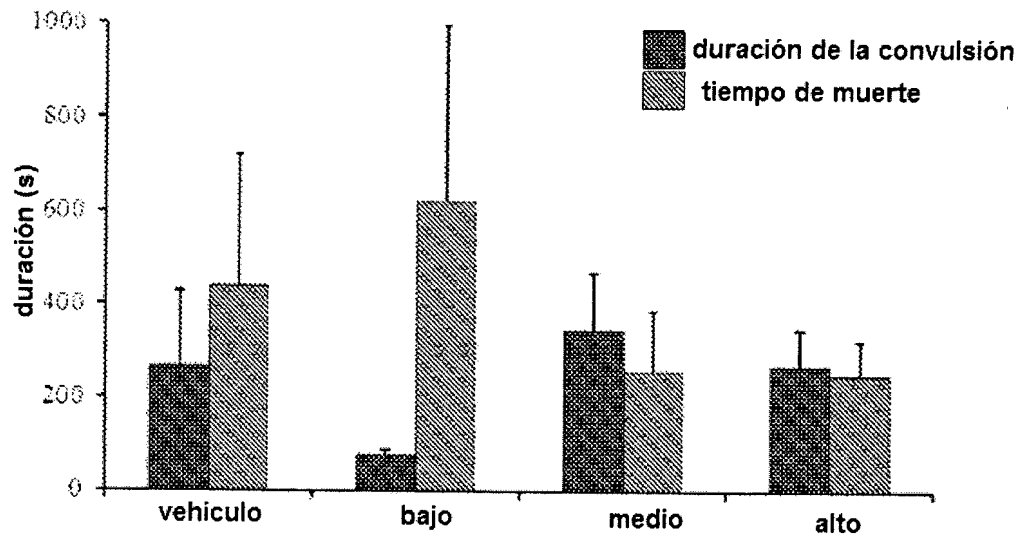
5/21

Figura 5



000065

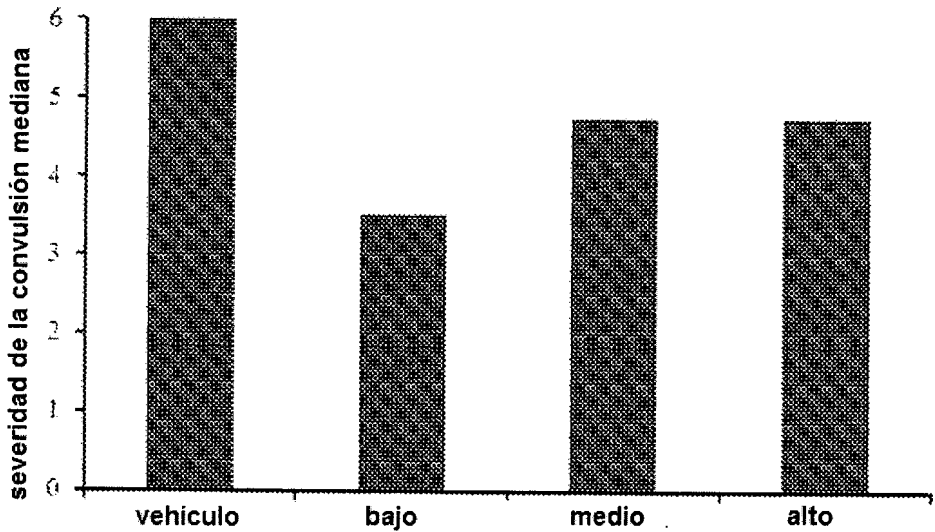
Figura 6



000066

7/21

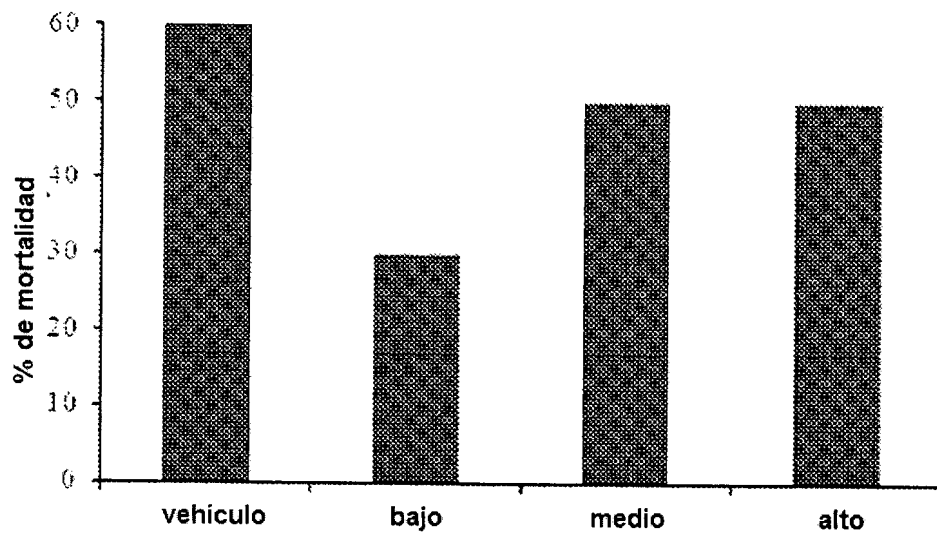
Figura 7



000067

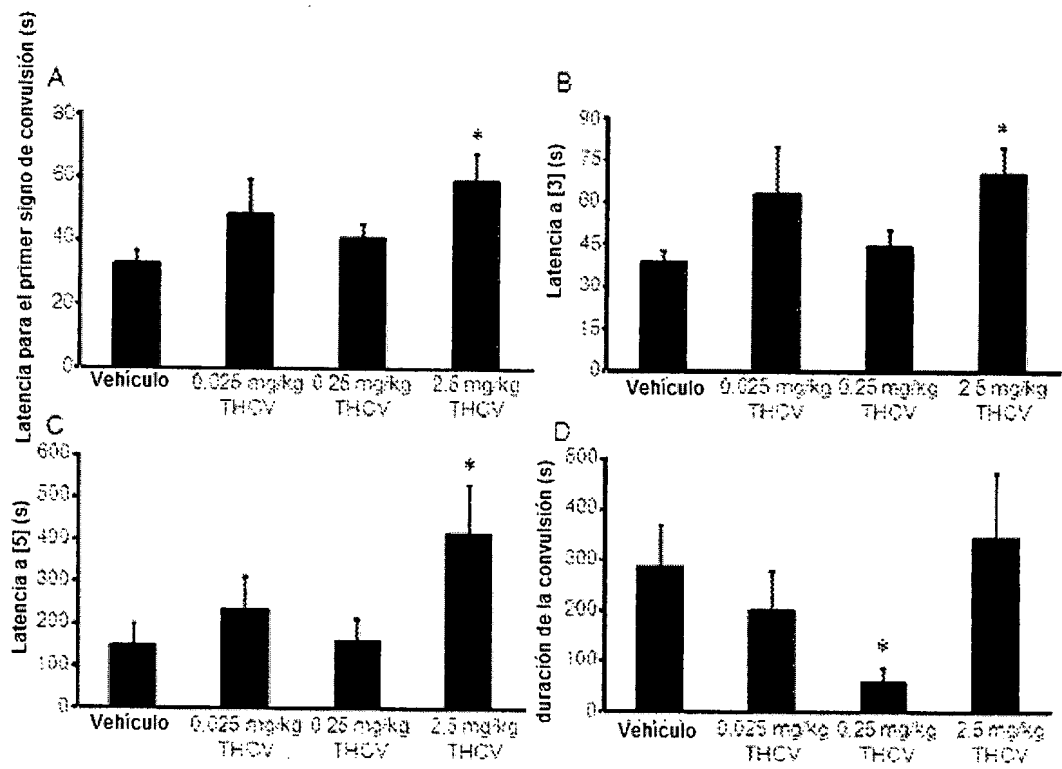
8/21

Figura 8



000068

Figura 9 A-D

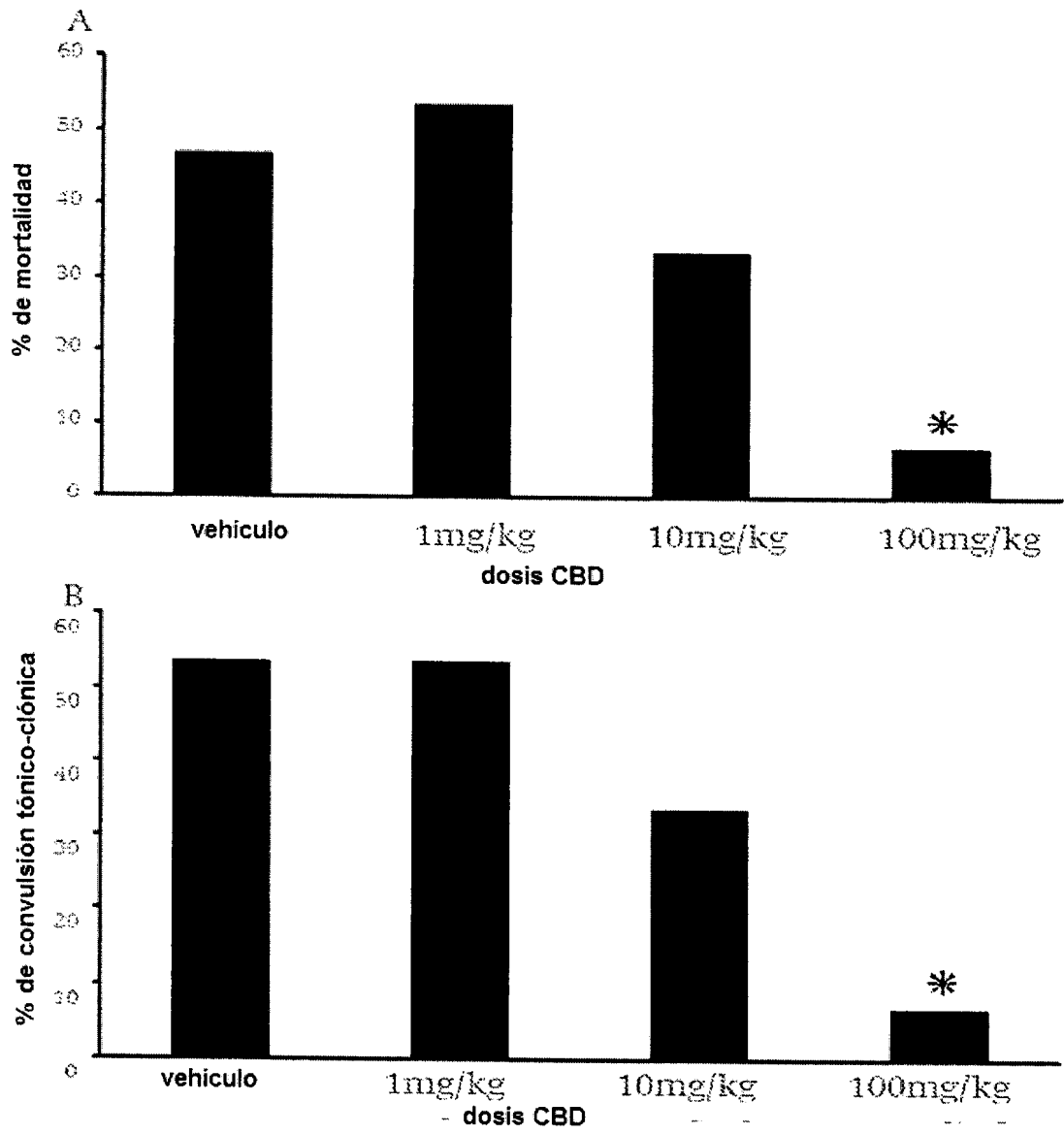


000069

9/21

10/21

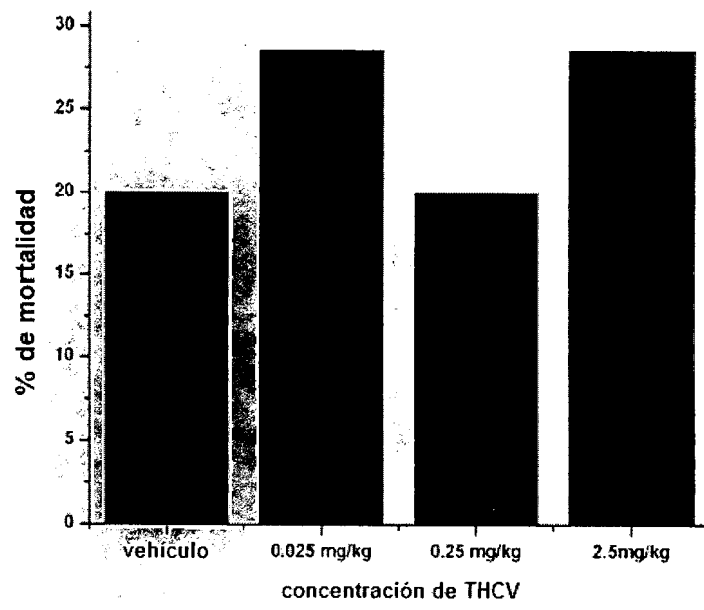
Figura 10 A-B



000070

11/21

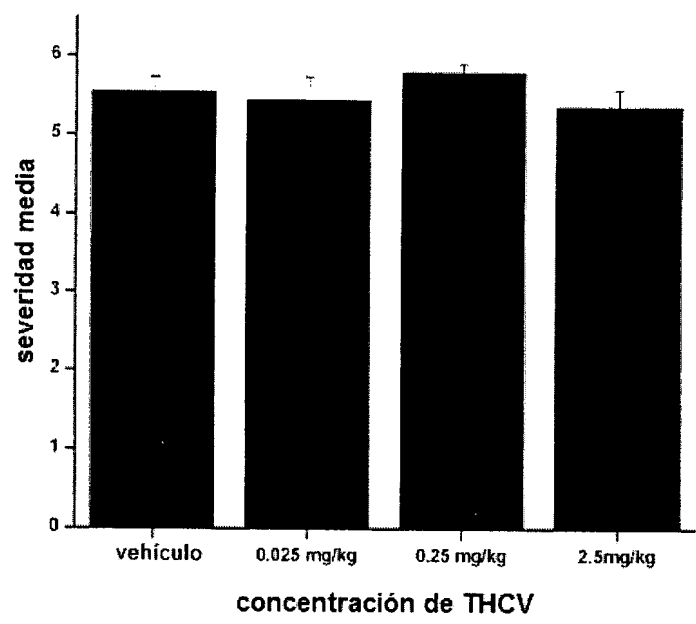
Figura 11



000071

12/21

Figura 12



000072

Figura 13 A-D

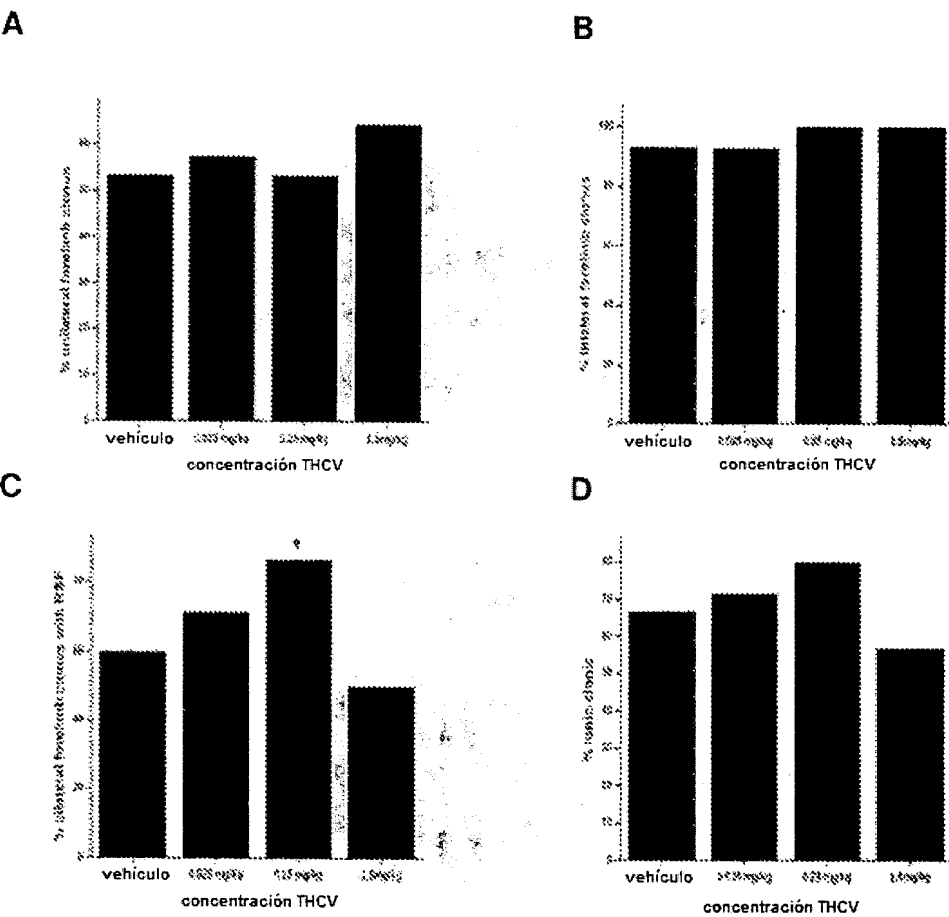
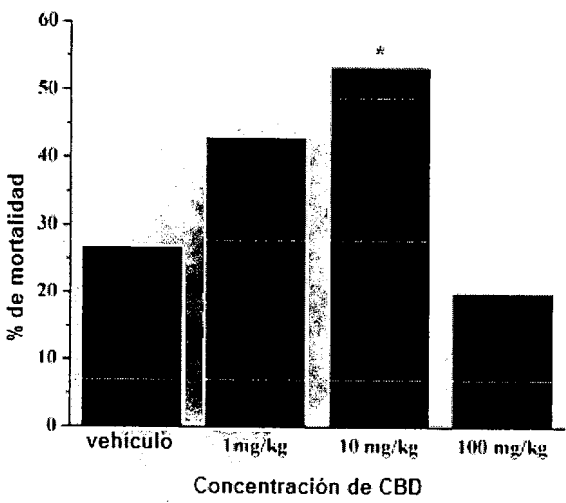
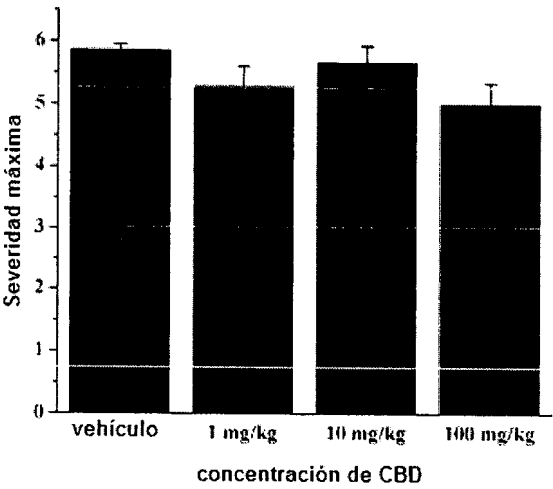


Figura 14



000074

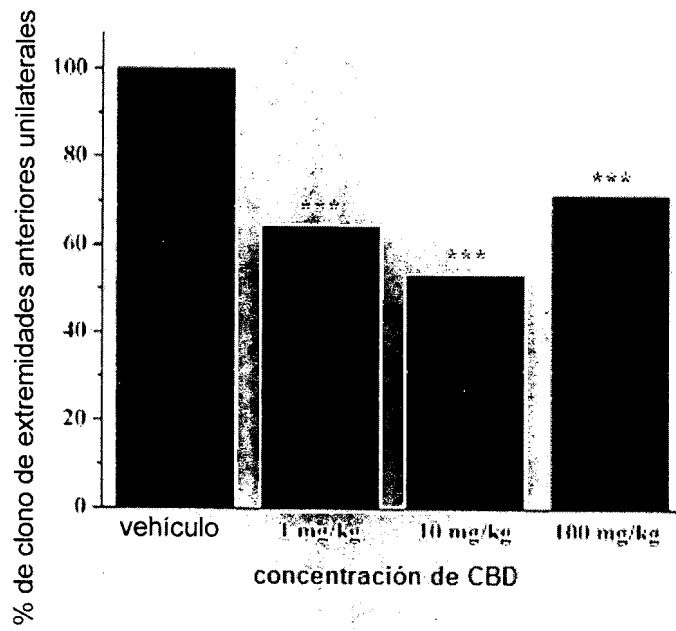
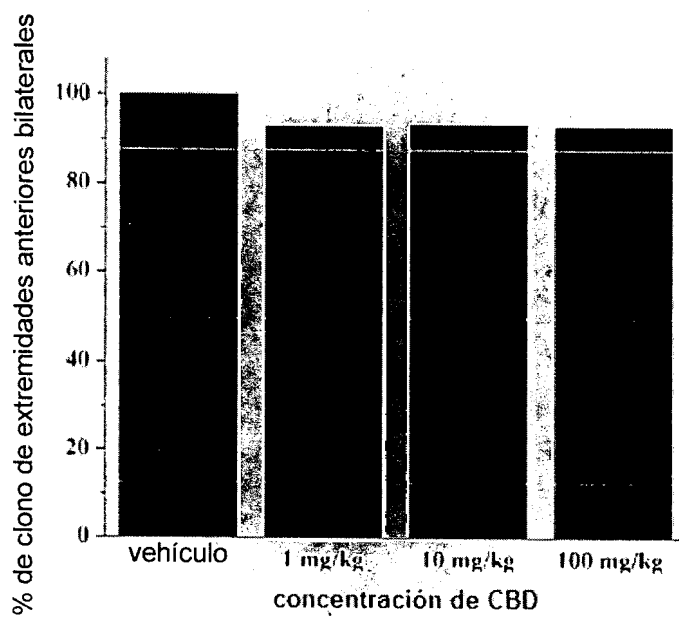
Figura 15



000075

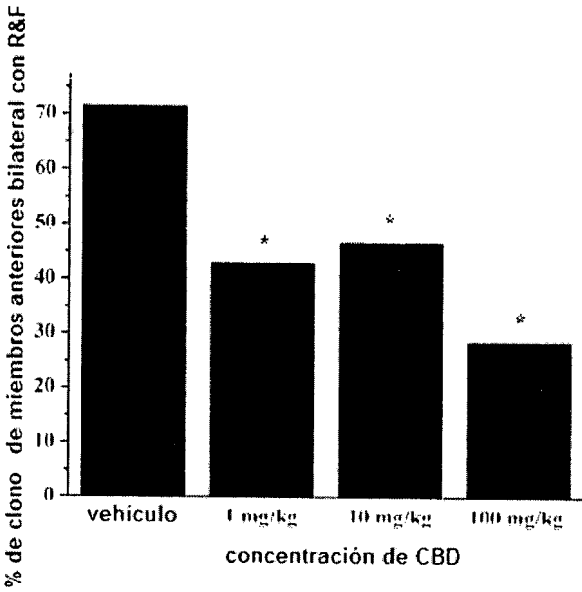
16/21

Figura 16 A-D

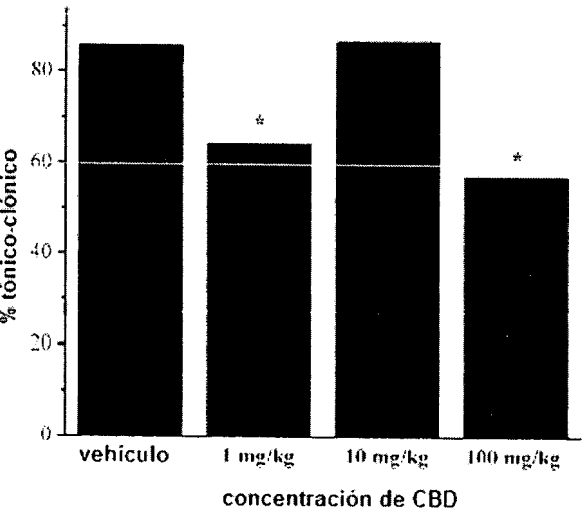
A**B**

000076

C

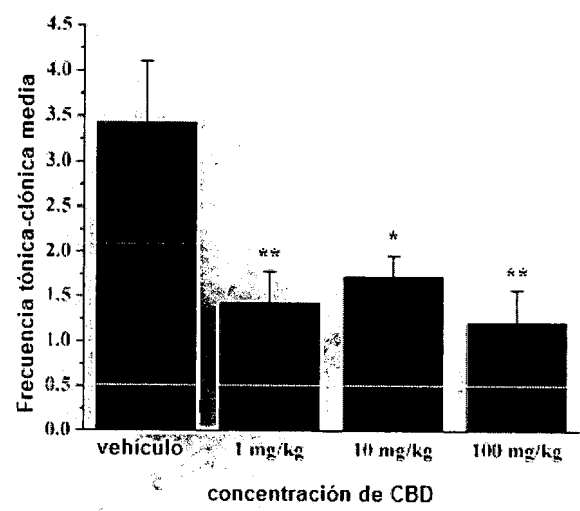


D



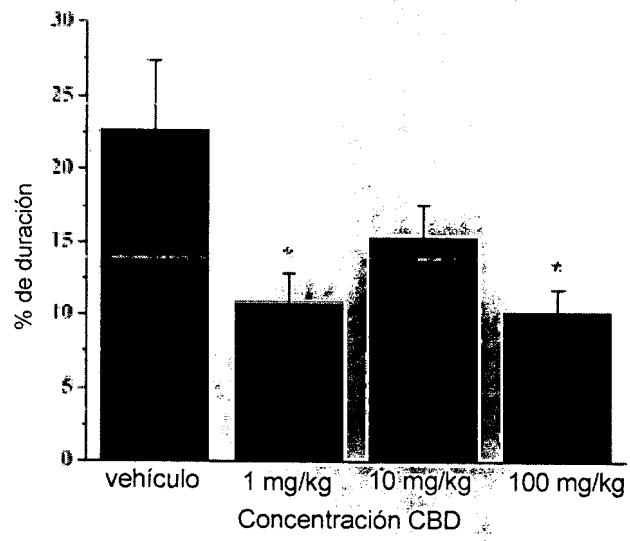
000077

Figura 17



000078

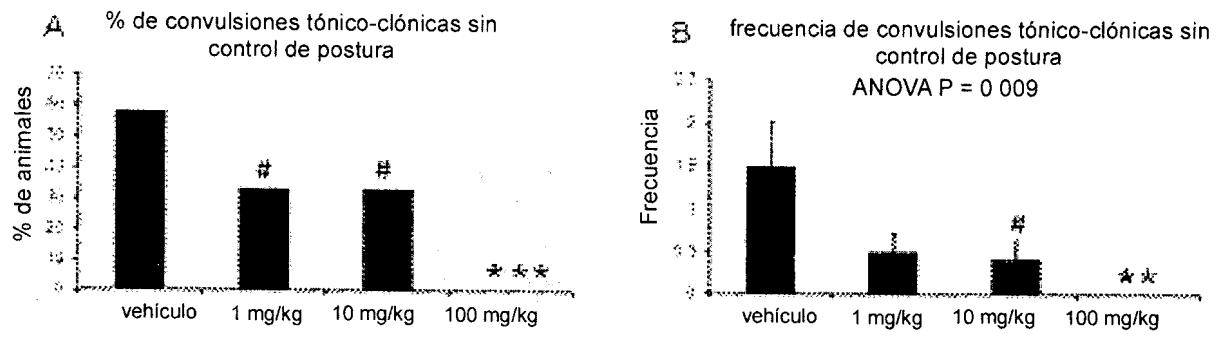
Figure 18



000079

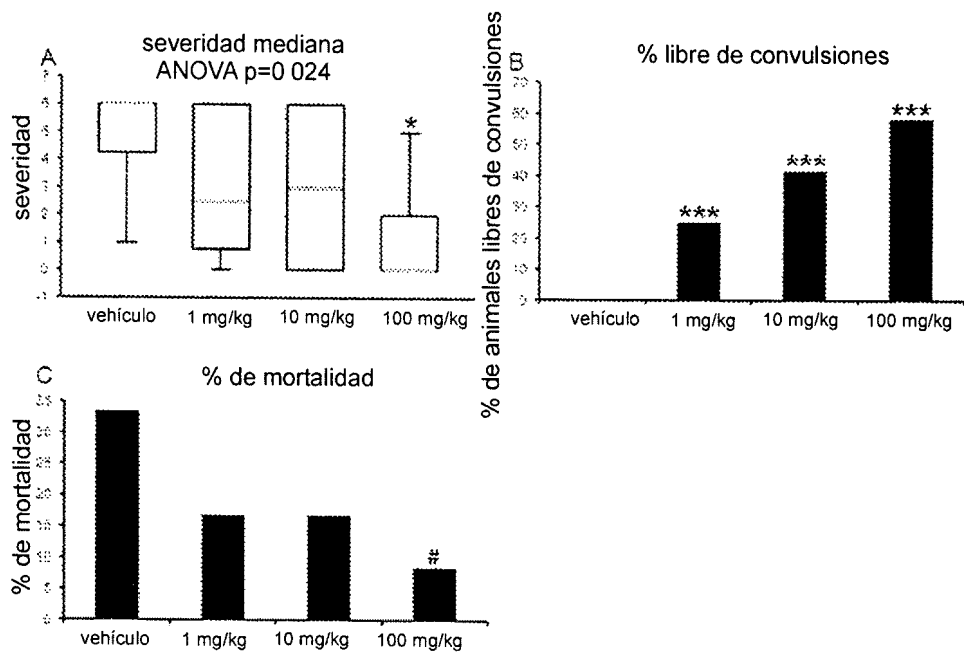
20/21

Figure 19 A-B



000080

Figure 20 A-C



000081

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 January 2011 (06.01.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/001169 A1

(51) International Patent Classification:
A61P 25/08 (2006.01) *A61K 31/352* (2006.01)

Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo, 101-8535 (JP).

(21) International Application Number:
PCT/GB2010/051066

(74) Agent: **HARRISON GODDARD FOOTE**; 4th Floor, Merchant Exchange, 17-19 Whitworth Street West, Manchester M1 5WG (GB).

(22) International Filing Date:
29 June 2010 (29.06.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0911580.9 3 July 2009 (03.07.2009) GB

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **WHALLEY, Ben** [GB/GB]; School of Pharmacy, University of Reading, Whiteknights, PO Box 226, Reading RG6 6AP (GB). **STEPHENS, Gary** [GB/GB]; School of Pharmacy, University of Reading, Whiteknights, PO Box 226, Reading RG6 6AP (GB). **WILLIAMS, Claire** [GB/GB]; School of Pharmacy, University of Reading, Whiteknights, PO Box 226, Reading RG6 6AP (GB). **GUY, Geoffrey** [GB/GB]; GW Pharmaceuticals Limited, Porton Down Science Park, Salisbury SP4 0JQ (GB). **WRIGHT, Stephen** [GB/GB]; GW Pharmaceuticals Limited, Porton Down Science Park, Salisbury SP4 0JQ (GB). **KIKUCHI, Tetsuro** [JP/JP]; Otsuka Pharmaceutical Company Limited, 2-9

(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, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: USE OF ONE OR A COMBINATION OF PHYTO-CANNABINOIDS IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

(57) Abstract: This invention relates to the use of one or more cannabinoids in the treatment of epilepsy and more particularly to the use of one or a combination of cannabinoids in the treatment of generalized or partial seizure. In one embodiment it relates to the use of the cannabinoid THCV, as a pure or isolated compound, or as a plant extract in which significant amounts of any THC naturally present has been selectively removed. In another embodiment the phytocannabinoid is CBD.

WO 2011/001169 A1

000082

PATENT COOPERATION TREATY

13 JUN 2011-147655

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Harrison Goddard Foote
4th Floor
Merchant Exchange
17-19 Whitworth Street West
Manchester
M1 5WG
ROYAUME UNI

PCT

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

Date of mailing
(day/month/year)

09.06.2011

Applicant's or agent's file reference
P126980WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB2010/051066

International filing date (day/month/year)
29.06.2010

Priority date (day/month/year)
03.07.2009

Applicant
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.

000083

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



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

Authorized Officer

Schlemmer, M

Tel. +49 89 2399-8082



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 P126980WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No. PCT/GB2010/051066	International filing date (day/month/year) 29.06.2010	Priority date (day/month/year) 03.07.2009
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61P25/08		
Applicant GW Pharma Limited		
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. 2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>2</u> sheets, as follows: ☒ 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). ☐ 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. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☒ 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 Article 35(2) 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		
Date of submission of the demand 03.05.2011	Date of completion of this report 09.06.2011 000084	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Cattell, James Telephone No. +49 89 2399-8468 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2010/051066

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

1-22 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 filed with the letter of

03-05-2011

Drawings, Sheets

1/21-21/21 as originally filed

- ☐ a sequence listing - 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 either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):

000085

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/GB2010/051066

Box No. II Priority

1. ☒ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
- ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

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>1-14</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

000086

V

It appears from paragraph 20 of the present applicant that tonic-clonic seizures are the most frequently encountered generalised seizure.

Hence claim 4 is unclear under Rule 6 PCT as it does not fall within the scope of claim 1.

The broadest claim (12) refers to the treatment of partially seizures with CBD.

This is not disclosed in any of the cited document. (Art 33(2) PCT).

Document D4 discloses the use of CBD in humans with generalised seizures.

D4, Table 1 show that CBD was administered along with other anticonvulsants.

The skilled man would therefore not be in a position to conclude that CBD alone could be used to prevent partial seizures as demonstrated in the present example 6 (Art 33(3) PCT).

000087

CLAIMS

1. Cannabidiol (CBD) for use in the treatment of partial seizure wherein the CBD is present in an amount which provides a daily dose of at least 400mg.
2. CBD for use in the treatment of partial seizure as claimed in claim 1 wherein the CBD is present in an amount which provides a daily dose of from 400 to 800mg.
3. CBD for use in the treatment of partial seizure as claimed in any of the preceding claims, wherein the partial seizure has developed into a most severe seizure.
4. CBD for use in the treatment of partial seizure as claimed in claim 3, wherein the most severe seizure is a tonic-clonic seizure.
5. CBD for use in the treatment of partial seizure as claimed in any of the preceding claims wherein the CBD is used in combination with THCv.
6. CBD for use in the treatment of partial seizure as claimed in claim 5, wherein the THCv is present in an amount which provides a daily dose of at least 1.5 mg.
7. CBD for use in the treatment of partial seizure as claimed in claim 6, wherein the THCv is present in an amount which provides a daily dose of at least 15 mg.
8. CBD for use in the treatment of partial seizure as claimed in any of claims 1 to 4, or in combination with THCv as claimed in any of claims 5 to 7, wherein the CBD alone or in combination with THCv is present as a plant extract.
9. CBD for use in the treatment of partial seizure as claimed in claim 8, wherein the plant extract comprises less than 5% by weight of

000088

tetrahydrocannabinol (THC) as a percentage of any cannabinoids present in the plant extract.

10. CBD for use in the treatment of partial seizure as claimed in claim 9, wherein the plant extract comprises less than 1% by weight of tetrahydrocannabinol (THC) as a percentage of any cannabinoids present in the plant extract.
11. CBD for use in the treatment of partial seizure as claimed in any of claims 1 to 4, alone or in combination with THCV as claimed in any of claims 5 to 7, wherein the CBD alone or in combination with THCV is present as a pure or isolated cannabinoid.
12. A composition for use in treating partial seizure comprising cannabidiol (CBD).
13. Cannabidiol (CBD) for use in the manufacture of a medicament for use in the treatment of partial seizure.
14. A method of treating partial seizure comprising administering to a patient a medicament comprising an effective amount of CBD.

000089

REIVINDICACIONES

1. Cannabidiol (CBD) para uso en el tratamiento de convulsiones
parciales en donde el CBD está presente en una cantidad que
5 proporciona una dosis diaria de por lo menos 400 mg.

2. CBD para uso en el tratamiento de convulsiones parciales
como se reivindica en la reivindicación 1 en donde el CBD
está presente en una cantidad que proporciona una dosis
10 diaria de 400 a 800 mg.

3. CBD para uso en el tratamiento de convulsiones parciales
como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones
parciales, en donde la convulsiones parciales se han
15 desarrollado en una convulsión más severa.

4. CBD para uso en el tratamiento de convulsiones parciales
como se reivindica en la reivindicación 3, en donde la
convulsión más severa es una convulsión tónico-clónica.

5. CBD para uso en el tratamiento de convulsiones parciales
como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones
parciales en donde el CBD se utiliza en combinación con
THCV.

6. CBD para uso en el tratamiento de convulsiones parciales
como se reivindica en la reivindicación 5, en donde el THCV

000090

está presente en una cantidad que proporciona una dosis diaria de por lo menos 1.5 mg.

5 7. CBD para uso en el tratamiento de convulsiones parciales como se reivindica en la reivindicación 6, en donde el THCV está presente en una cantidad que proporciona una dosis diaria de por lo menos 15 mg.

10 8. CBD para uso en el tratamiento de convulsiones parciales como se reivindica en cualquiera de reivindicaciones 1 a 4, o en combinación con THCV como se reivindica en cualquiera de reivindicaciones 5 a 7, en donde el CBD solo o en combinación con THCV está presente como un extracto de planta.

15 9. CBD para uso en el tratamiento de convulsiones parciales como se reivindica en la reivindicación 8, en donde el extracto de planta comprende menos de 5% en peso de tetrahidrocannabinol (THC) como un porcentaje de cualesquier
20 cannabinoides presentes en el extracto de planta.

25 10. CBD para uso en el tratamiento de convulsiones parciales como se reivindica en la reivindicación 9, en donde el extracto de planta comprende menos de 1% en peso de tetraidrocannabinol (THC) como un porcentaje de cualesquier cannabinoides presentes en el extracto de planta.

000091

11. CBD para uso en el tratamiento de convulsiones parciales como se reivindica en cualquiera de reivindicaciones 1 a 4, solo o en combinación con THCV como se reivindica en cualquiera de reivindicaciones 5 a 7, en donde el CBD solo o en combinación con THCV está presente como un canabinoide puro o aislado.
12. Una composición para uso en tratar convulsiones parciales que comprenden cannabidiol (CBD).
13. Cannabidiol (CBD) para uso en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de convulsiones parciales.
14. Un método para tratar convulsiones parciales que comprende administrar a un paciente un medicamento que comprende una cantidad efectiva de CBD.

000092

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/GB2010/051066

27.MAY2011-1469:0

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRISON GODDARD FOOTE
4th Floor, Merchant Exchange
17-19 Whitworth Street West
Manchester M1 5WG
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 26 May 2011 (26.05.2011)	
Applicant's or agent's file reference P126980WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB2010/051066	International filing date (day/month/year) 29 June 2010 (29.06.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address KIKUCHI, Tetsuro Otsuka Pharmaceutical Company Limited 2-9 Kanda-Tsukasamachi Chiyoda-ku Tokyo, 101-8535 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address KIKUCHI, Tetsuro c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Limited 1-7-1, Doshomachi Chuo-ku Osaka-shi Osaka 6410045 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☒ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☒ the elected Offices concerned
☐ other:

000093

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ben-Mansour Naceur e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
---	--

Facsimile No. +41 22 338 87 40

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/TQAZPW90

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILII

☐ 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 ☐