



No. 12-186907- -00000-0000

Fecha: 2012-10-22 15:12:37
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 161

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: USO DEL FITOCANABINOIDE CANNABIDIVARINA (CBDV) EN EL TRATAMIENTO DE EPILEPSIA.

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 31/05

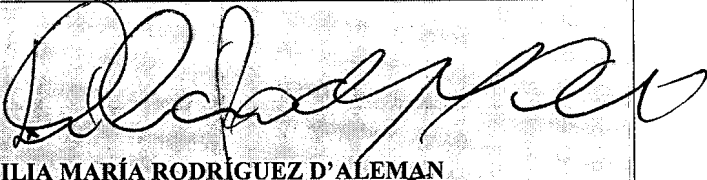
71. SOLICITANTE: GW PHARMA LIMITED y OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LIMITED

DOMICILIO: Reino Unido y Japón.

74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		Fecha: 2012-10-22 15:12:37 Tra. 11 PATENTEI/II Act. 411 PRESENTACION SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-186907 - 00000-0000 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Eve: 379 FASENACIONALI Folios: 161 lón		
DIRECCIÓN DE NUE SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT				
1	TIPO DE SOLICITUD		☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/GB2011/050649	Fecha	30 de Marzo de 2011
Publicación Internacional No.		WO 2011/121351 A1	Fecha	06 de Octubre de 2011
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos) USO DEL FITOCANABINOIDE CANNABIDIVARINA (CBDV) EN EL TRATAMIENTO DE EPILEPSIA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 31/05			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
GW PHARMA LIMITED y OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LIMITED				
6	DATOS DEL SOLICITANTE			
DIRECCIÓN: Porton Down Science Park Salisbury, y 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome Chiyoda-ku ,		No. TELEFONO:		
CIUDAD: Wiltshire SP4 0JQ y Tokyo 101-8535,		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Reino Unido y Japón		
PAÍS DE RESIDENCIA: Reino Unido y Japón				
7	INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD	
1.WHALLEY, 2.WILLIAMS, 3.STEPHENS, 4.FUTAMURA,		Benjamin Claire Gary Takashi	Ingles Ingles Ingles Japonés	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:				
8	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA	
1.School of Pharmacy University of Reading Whiteknights PO Box 226, 2.School of Pharmacy University of Reading Whiteknights PO Box 226, 3.School of Pharmacy University of Reading Whiteknights PO Box 226, 4.c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD 1-7-1, Doshomachi Chuo-ku Osaka-shi,		Reading RG6 6AP, Reading RG6 6AP, Reading RG6 6AP, Osaka, 5410045	Gran Bretaña Gran Bretaña Gran Bretaña Japón	
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)				
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.				
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ	
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO	6181088	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO	notificaciones@clarkemodet.com.co.	
PAÍS Colombia		ELECTRÓNICO		
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
1.Gran Bretaña		GB	1005364.3	2010/03/30
2.Gran Bretaña		GB	1100042.9	2011/01/04

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 12-95631// 12-104778	Fecha 17/09/2012 05/10/2012
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios: 74		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 21		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras Nº folios: 25		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

**USO DEL FITOCANABINOIDE CANNABIDIVARINA (CBDV) EN EL TRATAMIENTO
DE EPILEPSIA**

[0001] Esta invención se relaciona con el uso del fitocanabinoide
5 cannabidivarina (CBDV) y combinaciones del fitocanabinoide CBDV
con tetrahidrocannabivarina (THCV) y cannabidiol (CBD) en el
tratamiento de epilepsia. La invención se relaciona
adicionalmente con el uso del fitocanabinoide CBDV en combinación
con fármacos anti-epilépticos estándar (SAED). Preferiblemente el
10 CBDV se utiliza en combinación con un SAED con un mecanismo de
acción que actúa a través de canales de sodio o calcio, más
preferiblemente uno que:

- modifica corrientes de calcio neuronales transitorias o de
bajo umbral, como se ejemplifica por etosuximida; o
- 15 • reduce la potencial acción dependiente de sodio y descarga
neuronal de alta frecuencia y adicionalmente puede mejorar
los efectos GABA, como se ejemplifica por valproato.

Alternativamente el CBDV se utiliza en combinación con un SAED
20 con un mecanismo de acción que:

- mejora la inhibición GABAérgica, como se ejemplifica por
fenobarbital.

ANTECEDENTES

25 [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

000002

'endocanabinoide' interno del cuerpo han conducido a la sugerencia que algunos medicamentos con base en cannabis pueden tener el potencial para tratar este trastorno de hiperexcitabilidad en el sistema nervioso central (Mackie, 2006, 5 Wingerchuk, 2004, Alger, 2006).

[0003] Al cannabis se le ha atribuido efectos pro-convulsivos (Brust et al., 1992) y anticonvulsivos. Por lo tanto, queda por determinar si los cannabinoides representan un anticonvulsivo 10 terapéutico no enmascarado o, por el contrario, un factor de riesgo potencial para los usuarios recreativos y medicinales del cannabis (Ferdinand et al., 2005).

[0004] En 1975 Consroe et al. describió el caso de un hombre 15 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 20 epilepsia humana".

[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 25 con una población de control de 294 pacientes quienes no tuvieron convulsiones, y se encontró que el uso del cannabis parece reducir la probabilidad de tener una convulsión. Sin embargo este estudio se criticó en un informe del Instituto de Medicina (1999)

000003

que afirmó que era 'débil', ya que '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.

5

[0006] Tres ensayos controlados han investigado el potencial anti-epiléptico del canabidiol. En cada uno, se da canabidiol en forma oral a enfermos con convulsiones focales o tónico-clónicas generalizadas.

10

[0007] Cunha et al (1980) reporta un estudio en 16 pacientes tónico-clónicos quienes no se sienten bien con la medicación convencional. Recibieron su medicación regular y 200-300 mg de canabidiol o un placebo. De los pacientes quienes recibieron CBD, 3 mostraron mejora completa, 2 parcial, 2 menor, mientras que 1 permaneció sin cambio. El único efecto indeseado es sedación leve. De los pacientes quienes recibieron el placebo, 1 mejoró y 7 permanecieron sin cambio.

20

[0008] Ames (1986) reportó un estudio menos exitoso en el que a 12 pacientes epilépticos se les dio 200-300 mg de canabidiol por día, además de los fármacos antiepilépticos estándar. No parecía haber ninguna mejora significativa en la frecuencia de las convulsiones.

25

[0009] Trembly et al (1990) realizó un ensayo abierto con un único paciente a quien se le dio 900-1200 mg de canabidiol al día

000004

durante 10 meses. Este ensayo mostró que se redujo marcadamente la frecuencia de las convulsiones en el paciente.

[0010] Además de las descripciones que sugieren que el CBD puede ser benéfico existe un informe (Davis & Ramsey) de que se ha administrado tetrahidrocanabinol (THC) a 5 niños hospitalizados 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

[0011] En el documento WO 2006/054057 se sugiere que el canabinoide Tetrahidrocanabivarina (THCV) puede comportarse como antiepiléptico, algo confirmado por Thomas et al 2005.

[0012] La solicitud WO 2007/138322 muestra que el CBD es un agonista inverso en los receptores CB1 y CB2 y sugiere este compuesto y los compuestos relacionados estructuralmente que incluyen CBDV, pueden tener un beneficio terapéutico en un amplio rango de condiciones que involucran estos receptores. Más específicamente los datos demuestran que el canabinoide CBD reduce el peso corporal en ratas.

[0013] Sin embargo otros trabajos sobre cannabinoides han mostrado que a pesar de la similitud estructural del THDV con THC los dos compuestos se comportan de manera muy diferente en el receptor CB1 y por consiguiente no se deduce que los análogos de propil canabinoide se comportarán como sus equivalentes de pentilo.

000005

[0014] Además un estudio en el 2007 por Deshpande et al. establece que el antagonista CB1 rimonabant es un pro-convulsivo; este estudio demuestra que el antagonismo del receptor CB1 provoca actividad epiléptica. La inferencia de este estudio es que los cannabinoides que actúan como antagonistas del receptor CB1 pueden no ser útiles como anti-convulsivos; de hecho pueden exacerbar dicha afección.

10 [0015] El documento WO 2009/007697 describe una formulación farmacéutica del THCV y CBD. Se sugiere que dicha formulación es de uso en muchos diferentes tipos de enfermedades que incluyen epilepsia.

15 [0016] La solicitud WO 2007/083098 describe el uso de extractos de planta de cannabis con propiedades neuroprotectoras. Se muestra que los extractos de canabinoide que contienen THC y CBD son más efectivos que sus contrapartes puras en esta área de la medicina.

20 [0017] La solicitud WO 02/064109 describe una formulación farmacéutica en donde se utilizan los cannabinoides THC y CBD. La solicitud prosigue afirmando que los análogos de propilo de estos cannabinoides también se pueden utilizar en la formulación. Desde
25 que esta solicitud se escribió se ha mostrado que el THCV se comporta en una forma muy diferente al THC y por lo tanto la suposición que los análogos de propilo de cannabinoides se pueden

000006

comportar en una forma similar a sus contrapartes pentilo no es válida ahora.

[0018] La solicitud GB0911580.9 describe el uso del THCV para el tratamiento de convulsiones generalizadas, y también describe el uso de CBD en combinación con THCV.

[0019] 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 halla que una exposición a los fármacos es efectiva contra estos diferentes tipos.

[0020] 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:

- a) convulsiones parciales y
- b) 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 llegó

000007

a ser 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).

5

[0021] La Liga Internacional Contra la Epilepsia clasifica adicionalmente convulsiones parciales, separándolas en simples y complejas, dependiendo de la presencia o el deterioro de un estado de conciencia (Dreifuss et al., 1981).

10

[0022] La liga también categoriza las convulsiones generalizadas en numerosos tipos de convulsiones clínicas, de los cuales se bosquejan adelante algunos ejemplos:

15

[0023] La ausencia de convulsiones ocurre frecuentemente, tiene un inicio e interrupción repentino de actividades continuas. Adicionalmente, el habla se hace más lenta o es impedida con las convulsiones que duran solo unos pocos segundos (Dreifuss et al., 1981).

20

[0024] Las convulsiones tónico-clónicas, frecuentemente conocidas como "tónico-Clónicas generalizadas", son las convulsiones generalizadas más frecuentes (Dreifuss et al., 1981). Este tipo de convulsión generalizada tiene dos etapas: contracciones tónicas de músculo 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.

25

000008

[0025] Las convulsiones atónicas, conocidas como "episodios de caída", son el resultado de la pérdida repentina de la tonicidad muscular en un músculo específico, grupo de músculos o todos los
5 músculos en el cuerpo (Dreifuss et al., 1981).

[0026] 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
10 implicaciones pueden tomar muchas formas:

- problemas en la salud mental (por ejemplo prevención del desarrollo normal de la sinapsis glutamatérgica en la infancia);
- déficits cognitivos (por ejemplo disminución de la capacidad
15 de los circuitos neuronales en el hipocampo para aprender y almacenar recuerdos);
- 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
20 como resultado de excitotoxicidad) (Swann, 2004, Avoli et al., 2005)

[0027] Es de destacar que la epilepsia también afecta grandemente el estilo de vida del enfermo que vive potencialmente con el
25 temor de lesión consecucional (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

000009

conducir un vehículo a menos que tenga un periodo prolongado libre de convulsiones (Fisher et al., 2000).

[0028] A pesar del trabajo histórico sobre CBD en epilepsia se ha enfocado la investigación entre los ochenta y noventa en el campo de anti-convulsivos sobre muchos otros candidatos los cuales se han aprobado ahora para uso en el tratamiento de epilepsia. Dichos fármacos incluyen: acetozolamida, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etosuximida, acetato de eslicarbazepina, gabapentina, lacosamida, lamotriquina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina, pregabalina, primidona, rufinamida, valproato de sodio, tiagabina, topiramato, valproato, vigabatrina, y zonisamida.

[0029] Se entiende el modo de acción de algunos de estos y de otros es desconocido. Algunos modos de acción se establecen en la Tabla 1 adelante: (Adaptada de: Schachter SC. Treatment de convulsiones. In: Schachter SC, Schomer DL, eds. The comprehensive evaluation and treatment of epilepsy. San Diego, CA: Academic Press; 1997. p. 61 -74)

[0030] Tabla 1.

Fármaco antiepiléptico	Mecanismo de acción	Participación de canal de sodio o calcio o GABA
Barbituratos: primidona (Misolina), fenobarbital	Mejora la inhibición GABAérgica	GABA

000010

Carbamazepina (Tegretol, Tegretol-XR, Carbatrol)	Inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje	Sodio
Etosuximida (Zarontin)	Modifica las corrientes de calcio neuronales transitorias o de bajo umbral	Calcio
Felbamato (Felbatol)	Desconocido	
Gabapentina (Neurontin)	Desconocido	
Lamotrigina (Lamictal)	Inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje, lo que resulta en liberación reducida del glutamato y aspartato de los neurotransmisores excitadores	Sodio
Fenitoina (Dilantin, Phenytek)	Bloquea el potencial de acción dependiente de sodio, reduce la absorción de calcio neuronal	Sodio/calcio
Valproato (Depakote, Depakote ER, Depakene, ácido valproico)	Reduce los potenciales de acción dependiente de sodio y descarga neuronal de alta frecuencia; mejora los efectos de GABA	Sodio/GABA

[0031] Sin embargo a pesar de la introducción de unos veinte compuestos diferentes para el tratamiento de epilepsia durante los últimos veinte años subsiste la necesidad de fármacos

5 alternos por varias razones:

i) 1-2% de la población mundial sufre de epilepsia

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/ppmc/articles/PMC1808496/>);

000011

ii) De estos el 30% son resistentes a los tratamientos existentes; y

iii) También son notables los efectos secundarios motrices en las terapias existentes

5 (<http://en.wikipedia.org/wiki/Epilepsy>).

[0032] Por ejemplo el valproato y etosuximida exhiben efectos secundarios motrices notables y otros efectos secundarios (que incluyen sedación) cuando se suministran a ratas en dosis mayores de 200 mg/kg, como lo hace el fenobarbital en dosis mayores de 250 mg/kg en modelos de epilepsia en ratas.

[0033] Tres modelos utilizados extensamente in vivo y bien establecidos de epilepsia, son:

- 15 • 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 del hipocampo) (Pereira et al., 2007); y
 - modelo inducido por penicilina de convulsiones parciales
- 20 (BDStanci and Bagirici, 2006).

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

25

[0034] Es un objeto de la presente invención identificar anti-convulsivos novedosos para uso en el tratamiento de epilepsia.

000012

[0035] Preferiblemente el anti-convulsivo novedoso será efectivo en áreas que actualmente no proporcionan adecuadamente los medicamentos existentes, fármacos anti-epilépticos estándar (SAEDs).

5

[0036] Preferiblemente el anti-convulsivo novedoso tendrá un mejor perfil de efecto secundario que los SAED existentes particularmente cuando se trata de efectos secundarios motrices.

10

[0037] Adicionalmente sería deseable que los compuestos trabajen junto con los tratamientos estándar para epilepsia, respondiendo a las necesidades no satisfechas y/o permitiendo que menores dosificaciones sean utilizadas contrarrestando de esta manera algunos de los efectos adversos de tales SAED's existentes.

15

DEFINICIONES

[0038] Los "Fitocannabinoides" son cannabinoides que se originan en la naturaleza y se pueden encontrar en la planta cannabis. Los fitocannabinoides pueden ser cannabinoides aislados o presentes como una sustancia botánica para fármaco.

20

[0039] Un "cannabinoides aislado" se define como un fitocannabinoides que se ha extraído de la planta cannabis y purificado a tal un grado que se han eliminado todos los componentes adicionales tales como cannabinoides secundarios y menores y la fracción sin cannabinoides.

25

000013.

[0040] Una "sustancia de fármaco botánica" o "BDS" se define en Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, Agosto 2000, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU., Centro de Administración de Drogas y Alimentos para la Evaluación e Investigación de Fármacos como: "Un fármaco derivado de una o más plantas, algas, u hongos microscópicos. Se prepara a partir de materia prima botánica mediante uno o más de los siguientes procesos: pulverización, decocción, expresión, extracción acuosa, extracción etanólica u otros procesos similares". Una sustancia botánica para fármaco no incluye una sustancia altamente purificada o modificada químicamente derivada de fuentes naturales. Así, en el caso de cannabis, el BDS derivado de las plantas cannabis no incluye cannabinoides de grado Farmacopoyetico altamente purificados.

[0041] En la presente invención se considera que un BDS tiene dos componentes: el componente que contiene fitocanabinoide y el componente que no contiene fitocanabinoide. Preferiblemente el componente que contiene fitocanabinoide es el mayor componente que comprende más del 50% (p/p) del BDS total y el componente que no contiene fitocanabinoide es el componente más pequeño que comprende menos del 50% (p/p) del BDS total.

[0042] La cantidad de componente que contiene fitocanabinoide en el BDS puede ser mayor de 55%, a 60%, 65%, 70%, 75%, 80% a 85% o más del extracto total. La cantidad real probablemente depende del material de partida y el método de extracción utilizado.

000014

[0043] El "fitocanabinoide principal" en un BDS es el fitocanabinoide que está presente en una cantidad que es mayor que aquella de los otros fitocanabinoides. Preferiblemente el fitocanabinoide principal está presente en una cantidad mayor de 40% (p/p) del extracto total. Más preferiblemente el fitocanabinoide principal está presente en una cantidad mayor de 50% (p/p) del extracto total. Más preferiblemente todavía el fitocanabinoide principal está presente en una cantidad mayor de 60% (p/p) del extracto total.

10

[0044] La cantidad del fitocanabinoide principal en el BDS es preferiblemente mayor de 75% de la fracción que contiene fitocanabinoide, más preferiblemente aún mayor del 85% de la fracción que contiene fitocanabinoide, y más preferiblemente aún mayor del 95% de la fracción que contiene fitocanabinoide.

15

[0045] En algunos casos, tales como donde el canabinoide principal es cualquiera de CBDV o THCVA la cantidad del fitocanabinoide principal en el BDS es menor. Aquí la cantidad de fitocanabinoide es preferiblemente mayor de 55% de la fracción que contiene fitocanabinoide.

20

[0046] Los "fitocanabinoides secundarios" en un BDS son los fitocanabinoides que están presentes en proporciones significativas. Preferiblemente el fitocanabinoide secundario está presente en una cantidad mayor de 5% (p/p) del extracto total, más preferiblemente mayor de 10% (p/p) del extracto total, más preferiblemente aún mayor del 15% (p/p) del extracto total.

25

000015

Algunos BDS tendrán dos o más fitocannabinoides secundarios que están presentes en cantidades significativas. Sin embargo no todos los BDS tendrán un fitocanabinoide secundario. Por ejemplo el CBG BDS no tiene un fitocanabinoide secundario en su extracto.

5

[0047] Los "fitocannabinoides menores" en un BDS se pueden describir como el resto de todos los componentes de fitocanabinoide una vez se tienen en cuenta los fitocannabinoides principales y secundarios. Preferiblemente los fitocannabinoides menores están presentes en total en una cantidad de menos de 10% (p/p) del extracto total, más preferiblemente aún menos de 5% (p/p) del extracto total, y más preferiblemente el fitocanabinoide menor está presente en una cantidad menor del 2% (p/p) del extracto total.

15

[0048] Normalmente el componente que no contiene fitocanabinoide del BDS comprende terpenos, esteroides, triglicéridos, alcanos, escualenos, tocoferoles y carotenoides.

20 [0049] Estos compuestos pueden cumplir una función importante en la farmacología del BDS ya sea solo o en combinación con el fitocanabinoide.

[0050] La "fracción de terpeno" puede ser de significancia y se
25 puede descomponer por el tipo de terpeno: monoterpeno o sesquiterpeno. Estos componentes de terpeno se pueden definir adicionalmente en una forma similar a los cannabinoides.

000016

[0051] La cantidad de componente que no contiene fitocanabinoide en el BDS puede ser menor de 45%, a 40%, 35%, 30%, 25%, 20% a 15% o menos del extracto total. La cantidad real probablemente depende del material de partida y método de extracción utilizado.

5

[0052] El "monoterpeno principal" en un BDS es el monoterpeno que está presente en una cantidad que es mayor que aquella de los otros monoterpenos. Preferiblemente el monoterpeno principal está presente en una cantidad mayor de 20% (p/p) del contenido de terpeno total. Más preferiblemente el monoterpeno principal está presente en una cantidad mayor de 30% (p/p) del contenido de terpeno total, más preferiblemente aún mayor del 40% (p/p) del contenido de terpeno total, y más preferiblemente aún mayor del 50% (p/p) del contenido de terpeno total. El monoterpeno principal es preferiblemente un mirceno o pineno. En algunos casos pueden ser dos monoterpenos principales. Cuando este sea el caso los monoterpenos principales son preferiblemente un pineno y/o un mirceno.

20 [0053] El "sesquiterpeno principal" en un BDS es el sesquiterpeno que está presente en una cantidad que es mayor que todos los otros terpenos. Preferiblemente el sesquiterpeno principal está presente en una cantidad mayor de 20% (p/p) del contenido de terpeno total, más preferiblemente aún mayor de 30% (p/p) del contenido de terpeno total. El sesquiterpeno principal es
25 preferiblemente un cariofileno y/o un humuleno.

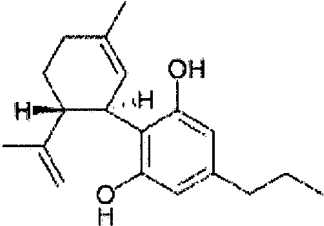
000017

[0054] Los componentes de sesquiterpeno pueden tener un "sesquiterpeno secundario". El monoterpeno secundario es preferiblemente un pineno, que está presente preferiblemente en una cantidad mayor de 5% (p/p) del contenido de terpeno total, más preferiblemente el terpeno secundario está presente en una cantidad mayor de 10% (p/p) del contenido de terpeno total.

[0055] El sesquiterpeno secundario es preferiblemente un humuleno que está presente preferiblemente en una cantidad mayor de 5% (p/p) del contenido de terpeno total, más preferiblemente el terpeno secundario está presente en una cantidad mayor de 10% (p/p) del contenido de terpeno total.

[0056] Alternativamente se pueden preparar los extractos botánicos al introducir fitocannabinoides aislados en una fracción de planta sin cannabinoides como se pueden obtener de una planta de cannabinoides cero o un BDS libre de CBG.

[0057] La estructura de CBDV es como se muestra adelante:

CBDV	Canabidivarina	
------	----------------	--

[0058] Se pueden encontrar los fitocannabinoides ya sea la forma neutra (forma descarboxilada) o la forma de ácido carboxílico dependiendo del método utilizado para extraer cannabinoides. Por ejemplo se sabe que calentar la forma de ácido carboxílico

000018

provocaría que más de la forma de ácido carboxílico se descarboxile en la forma neutra.

[0059] Los fitocannabinoides también pueden ocurrir ya sea como la
5 variante pentilo (5 átomos de carbono) o propilo (3 átomos de carbono). Inicialmente se consideró que las variantes propilo y pentilo tendrían propiedades similares, sin embargo las investigaciones recientes han encontrado que esto no es cierto. Por ejemplo el fitocanabinoide THC se conoce por ser un agonista
10 del receptor CB1 mientras que se ha descubierto que la variante propilo THCV es un antagonista del receptor CB1 lo que significa que tienen efectos casi opuestos.

[0060] Esto es confirmado por Pertwee (2000) en Canabinoide
15 receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations relevant to future drug discovery and development, que describe los objetivos terapéuticos potenciales para los antagonistas del receptor de CB1 que incluyen supresión del apetito, la reducción de la disquinesia L-dopa en pacientes con
20 enfermedad de Parkinson, manejo de esquizofrenia aguda y el alivio de las disfunciones cognitivas de memoria asociadas con la enfermedad de Alzheimer. Todos estos objetivos terapéuticos son muy diferentes de aquellos sugeridos para los antagonistas del receptor de CB1 tales como la estimulación del apetito y
25 reducción del dolor.

000019

[0061] Se prevé que una formulación de CBDV para el desarrollo clínico que sería suministrada oralmente contiene cualquiera de CBDV BDS o CBDV aislado.

- 5 [0062] Las cantidades de dosificación unitaria pueden variar del tipo y severidad de la epilepsia que se va a tratar. Cada dosificación unitaria puede comprender menos de o ser igual a 1000 mg de CBDV y el número de dosis a ser tomada también se puede variar para adecuarse a los requerimientos del paciente.

10

BREVE RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

[0063] De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se proporciona un fitocanabinoide CBDV para uso en el tratamiento de convulsiones epilépticas.

15

[0064] En una forma significativa en un modelo de MES de CBDV para epilepsia muestra mayor actividad anti-convulsiva que el CBD.

- 20 [0065] De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención se proporciona el uso del fitocanabinoide CBDV en la fabricación en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de convulsiones epilépticas.

- 25 [0066] El medicamento puede ser una formulación que comprende CBDV y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

000020

[0067] De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención se proporciona un método para el tratamiento de convulsiones epilépticas, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva del
5 fitocanabinoide CBDV.

[0068] Preferiblemente el tipo de convulsión epiléptica que se va a tratar es una convulsión generalizada o una convulsión del lóbulo temporal.

10

[0069] En una modalidad el CBDV se utiliza con uno o más fitocanabinoides terapéuticamente efectivos.

[0070] Preferiblemente el uno o más fitocanabinoide
15 terapéuticamente efectivo es THCV y/o CBD.

[0071] En una modalidad el CBDV está en una forma aislada.

[0072] En una modalidad adicional el CBDV está en la forma de una
20 sustancia de fármaco botánica.

[0073] En una modalidad adicional todavía, el CBDV se utiliza en combinación con un fármaco antiepiléptico estándar. El SAED puede ser uno con un mecanismo de acción que actúa a través de canales
25 de sodio o calcio, más preferiblemente uno que:

- modifica corrientes de calcio neuronales transitorias o de bajo umbral, como se ejemplifica por ethosuximida; o

000021

- reduce potenciales de descarga neuronal de alta frecuencia y acción dependiente de sodio y adicionalmente puede mejorar los efectos GABA, como se ejemplifica por valproato.

5

Alternativamente el SAED puede ser uno con un mecanismo de acción que mejora inhibición GABAérgica, como se ejemplifica por fenobarbital.

10 [0074] La combinación puede resultar benéfica en uno o más de los siguientes:

- a. reducir la incidencia de convulsiones tónico-clónicas;
- b. aumentar la cantidad de tiempo libre de convulsión de un paciente;
- 15 c. aumentar la latencia del inicio de la convulsión;
- d. reducir la duración total de la convulsión;
- e. reducir la severidad y mortalidad de las convulsiones;
- y
- f. reducir los efectos secundarios motrices y otros
- 20 efectos secundarios (que incluye sedación) asociados con los SAED.

Sin embargo, las combinaciones son particularmente adecuadas en el tratamiento de afecciones consideradas generalmente

25 resistentes a la medicación existente. Parecería que las combinaciones también permiten el uso de menores dosis de SAED que serían utilizadas cuando se vaya a utilizar el SAED solo.

000022

[0075] De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención se proporciona un extracto de planta de cannabis que comprende un componente que contiene fitocanabinoide y un componente que no contiene fitocanabinoide, en donde el componente que contiene fitocanabinoide comprende por lo menos 50% (p/p) del extracto de planta de cannabis y contiene como un fitocanabinoide principal, CBDV y como un fitocanabinoide secundario, CBD, y en donde el componente que no contiene fitocanabinoide comprende una fracción de monoterpeno y una fracción de sesquiterpeno, para uso en el tratamiento de convulsiones epilépticas.

[0076] De acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un extracto de planta de cannabis que comprende un componente que contiene fitocanabinoide y un componente que no contiene fitocanabinoide, en donde el componente que contiene fitocanabinoide comprende por lo menos 50% (p/p) del extracto de planta de cannabis y contiene como un fitocanabinoide principal, CBDV y como un fitocanabinoide secundario, CBD, y en donde el componente que no contiene fitocanabinoide comprende una fracción de monoterpeno y una fracción de sesquiterpeno, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de convulsiones epilépticas.

[0077] Preferiblemente el extracto de planta de cannabis comprende adicionalmente THCV.

[0078] Preferiblemente el componente que contiene fitocanabinoide comprende 64-78% (p/p) del extracto de planta de cannabis.

000023

[0079] Preferiblemente el componente que contiene fitocanabinoide comprende 52-64% (p/p) CBDV de la fracción de fitocanabinoide total, 22-27% (p/p) CBD de la fracción de fitocanabinoide total y
5 3.9-4.7% (p/p) THCV de la fracción de fitocanabinoide total.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0080] Las modalidades de la invención se describen adicionalmente aquí adelante con referencia a los dibujos
10 acompañantes, en los que

[0081] La Figura 1 muestra el efecto del CBDV sobre el inicio y desarrollo de convulsiones inducidas por PTZ;

15 [0082] La Figura 2 muestra los efectos del CBDV sobre la mortalidad y severidad de la convulsión;

[0083] La Figura 3 A-C muestra el efecto del CBDV y etosuximida sobre convulsiones inducidas por PTZ;
20

[0084] La Figura 4 A-D muestra el efecto del CBDV y etosuximida sobre la incidencia de las convulsiones y la mortalidad en convulsiones inducidas por PTZ;

25 [0085] La Figura 5 muestra el efecto del CBDV y valproato sobre convulsiones inducidas por PTZ (latencia inicial y duración de convulsión);

000024

[0086] La Figura 6 A-B muestra el efecto del CBDV y valproato sobre la mortalidad y severidad de la convulsión en convulsiones inducidas por PTZ;

5 [0087] La Figura 7 A-D muestra el efecto de diferentes dosis de CBDV solo en convulsiones inducidas por Pilocarpina (severidad de convulsión, mortalidad, libre de convulsión y latencia inicial);

[0088] La Figura 8 A-D muestra el efecto de diferentes dosis de
10 CBDV sobre episodios convulsivos en convulsiones inducidas por Pilocarpina (número de episodios, severidad del episodio, latencia del episodio y duración del episodio);

[0089] La Figura 9 A-B muestra el efecto de dosis alta (200
15 mg/Kg) de CBDV y valproato en convulsiones inducidas por Pilocarpina (severidad y mortalidad);

[0090] La Figura 10 A - B muestra el efecto de dosis alta (200
mg/Kg) de CBDV y valproato en convulsiones inducidas por
20 Pilocarpina (latencia bilateral e incidencia);

[0091] La Figura 11 A - B muestra el efecto de dosis alta (200
mg/Kg) de CBDV y valproato en convulsiones inducidas por
Pilocarpina (incidencia tónico-clónica y duración);

25

[0092] La Figura 12 A-B muestra el efecto del CBDV y fenobarital en convulsiones inducidas por Pilocarpina (severidad y mortalidad);

000025

[0093] La Figura 13 A-B muestra el efecto del CBDV y fenobarital en convulsiones inducidas por Pilocarpina (libre de convulsión y latencia inicial);

5

[0094] La Figura 14 muestra los efectos del THCV BDS y 70 mg/kg de PTZ sobre las latencias a severidades de convulsión iniciales y tardías;

10 [0095] La Figura 15 muestra los efectos del THCV BDS y 70 mg/kg de PTZ sobre la duración de convulsión y tiempo hasta la muerte;

[0096] La Figura 16 muestra los efectos del THCV BDS y 70 mg/kg de PTZ sobre la mediana de clasificaciones de severidad;

15

[0097] La Figura 17 muestra los efectos del THCV BDS y 70 mg/kg de PTZ sobre los índices de mortalidad;

20 [0098] La Figura 18 muestra los efectos del THCV BDS y 80 mg/kg de PTZ sobre las latencias a severidades de convulsión iniciales y tardías;

[0099] La Figura 19 muestra los efectos del THCV BDS y 80 mg/kg de PTZ sobre la duración de convulsión y tiempo hasta la muerte;

25

[00100] La Figura 20 muestra los efectos del THCV BDS y 80 mg/kg de PTZ sobre la mediana de clasificaciones de severidad;

000026

[00101] La Figura 21 muestra los efectos del THCV BDS y 80 mg/kg de PTZ sobre los índices de mortalidad;

[00102] La Figura 22 A-D muestra el y duración desarrollo de convulsión inducida por PTZ con THCV aislado;

[00103] La Figura 23 A-B muestra el efecto de CBD sobre convulsiones inducidas por PTZ;

[00104] La Figura 24 muestra el efecto del vehículo sobre el desempeño del cilindro giratorio; y

[00105] La Figura 25 muestra el efecto del CBDV sobre el desempeño del cilindro giratorio.

[00106] Leyenda de la Figura 1: A-C: latencia promedio para inicio de convulsión (A), convulsiones clónicas (B) y convulsiones tónica-clónicas (C) en s. Se evalúa la significancia estadística mediante ANOVA y se considera que la prueba post hoc de Tukey, $p \leq 0.05$ es significativa en ambos casos. Se presentan los datos $\pm$ E.E.M., el * indica $p < 0.05$.

[00107] Leyenda de la Figura 2: A: Mediana de severidad de convulsiones (línea gris), también se muestran los percentiles 25avo y 75avo (líneas horizontales negras) y los valores máximos y mínimos (barras de error hacia arriba y hacia abajo respectivamente). B: Proporción de animales en cada grupo que desarrollan convulsiones tónico-clónicas. C: Proporción de

animales en cada grupo que mueren. D: Proporción de animales en cada grupo que permanecen libres de convulsión después de administración PTZ. *, ** y *** indican $p \leq 0.05$, 0.01 y 0.001 respectivamente. A: mediana de datos probados por ANOVA y prueba post hoc de Tukey. B-D: Porcentajes probados mediante prueba estadística binomial.

[00108] Leyenda de la Figura 3: A: latencia inicial $\pm$ E.E.M. B: Severidad; se muestran los valores de mediana en rojo, los percentiles 25avo y 75avo se representan por cuadros y los máximos y mínimos en cada grupo mediante barras. C: Duración de convulsión $\pm$ E.E.M.

[00109]. Leyenda de la Figura 4: A: Efectos del CBDV sobre la proporción de animales que permanecen libres de convulsión (%). B&C: Efectos del CBDV sobre la proporción de animales que desarrollan convulsiones clónicas (B) y tónico-clónicas (C) (%). D: Efectos del CBDV sobre la mortalidad (%).

[00110] Leyenda de la Figura 7: A: Efecto del CBDV sobre la severidad total de convulsión. Las líneas grises indican mediana de severidad para cada grupo, los "cuadros" representan los rangos los percentiles 25avo y 75avo, las barra de error representan el máximo y mínimo. B, C: Efecto del CBDV sobre el porcentaje de (B) y el porcentaje de animales que permanecen libres de convulsión (C). Se considera que libres de convulsión se va a clasificar de [1] o [0]. D: Latencia inicial ($\pm$ E.E.M.) en

000028

segundos para la primera presentación de severidad de convulsión [2] o más.

[00111] Leyenda de la Figura 8: A: el número de episodios
5 convulsivos promedio (por animal, solo se incluyen animales que experimentan convulsiones). B: Mediana de severidad de todos los episodios en un grupo experimental, ver FIGURA 1 (PILO) para descripción de gráfico. C: Latencia para 1er episodio ($\pm$ E.E.M.) en segundos. D: Duración promedio de todos los episodios en un
10 grupo experimental ($\pm$ E.E.M.).

[00112] Leyenda de la Figura 14: Se muestrean las latencias promedio para el primer espasmo mioclónico (FMJ) y clasificaciones de $3.5 \pm$ E.E.M. $n = 8 - 10$.

15
[00113] Leyenda de la Figura 15: Se muestran la duración promedio de convulsiones en animales que sobreviven, y el momento desde el primer signo de convulsión hasta la muerte en aquellos que mueren, $\pm$ E.E.M. para vehículo o para dosis baja, media o alta $n = 3 - 10$ dependiendo de la proporciones de animales que mueren
20 dentro de los grupos experimentales, j = el grupo vehículo no tiene muertos y de tal manera que no se muestra aquí.

[00114] Leyenda de la Figura 16: La mediana de clasificaciones de
25 severidad para grupos de animales tratados con vehículo o con dosis baja, media o alta $n = 10$ para todos los grupos.

000029

[00115] Leyenda de la Figura 17: Los índices de mortalidad expresados como porcentajes para animales tratados con vehículo o con dosis baja, media o alta, $n = 10$ para todos los grupos, $f =$ el grupo vehículo no tiene muertos, por lo tanto no se muestra
5 valor.

[00116] Leyenda de la Figura 18: Las latencias promedio para primer espasmo mioclónico (FMJ) y se muestran clasificaciones de $3.5 \pm \text{E.E.M.}$ para vehículo o para dosis baja, media o alta, $n = 7$
10 - 10.

[00117] Leyenda de la Figura 19: La duración promedio de convulsiones en animales que sobreviven, y el momento desde el primer signo de convulsión hasta la muerte en aquellos que
15 mueren, se muestran $\pm \text{E.E.M.}$ para vehículo o para dosis baja, media o alta, $n = 3 - 7$ dependiendo de la proporciones de animales que mueren dentro de grupos experimentales.

[00118] Leyenda de la Figura 20: La mediana de clasificaciones de
20 severidad para grupos de animales tratados con vehículo o con dosis baja, media o alta, $n = 10$ para todos los grupos.

[00119] Leyenda de la Figura 21: Los índices de mortalidad expresados como porcentajes para animales tratados con vehículo o
25 con dosis baja, media o alta, $n = 10$ para todos los grupos.

[00120] Leyenda de la Figura 22: A, B y C muestran la latencia promedio (s) de inyección de 80 mg/kg de PTZ para: primer signo

000030

de (A); desarrollo de convulsiones mioclónicas (B) y convulsiones tónico-clónicas completas (C) para vehículo y grupos dosificados con THCV. n=5-16 dependiendo de la incidencia de cada marcador dentro de un grupo específico). D muestra la duración promedio de convulsiones (s) en animales que sobreviven post-convulsión. Todos los valores $\pm$ E.E.M., el * indica diferencia significativa del grupo de vehículo ($P < 0.05$; prueba U de Mann-Whitney).

[00121] Leyenda de la Figura 23: A: % de mortalidad experimentada como resultado de inyección IP de 80 mg/kg de PTZ en vehículo y animales dosificados con CBD (1, 10, 100 mg/kg de CBD) (n=15 para todos los grupos). B: % de vehículo- y animales dosificados con CBD- (1, 10, 100 mg/kg de CBD) que experimentan convulsiones tónico-clónicas como resultado de inyección IP de 80 mg/kg de PTZ. El * indica el resultado significativo ($p < 0.01$).

[00122] Leyenda de la Figura 24: mediana de latencia para caer $\pm$ E.S. del cilindro de rotación luego de administración de solución salina y 2: 1: 17 cremafor: etanol: solución salina.

[00123] Leyenda de la Figura 25: Mediana de latencia para caer del cilindro de rotación (barras grises) con los 25 y 75 percentiles (cuadros negros) y también se presentan valores máximos y mínimos (barras de error).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[00124] Los Ejemplos 1 a 5 adelante describen el uso de CBDV aislado en diferentes modelos de epilepsia. Ejemplos adicionales

000031

describirán fitocanabinoide BDS que comprenden junto con el canabinoide principal otro secundario y canabinoides menores junto con una fracción que no contiene fitocanabinoide.

5 Ejemplo 1

Uso de CBDV aislado en dos modelos epileptiformes in vitro en porciones de cerebro del hipocampo

[00125] Se producen secciones del hipocampo exactamente de P>21
10 ratas Wistar y la actividad se registra mediante matrices de múltiples electrodos (MEA).

[00126] Para inducir actividad epileptiforme, ya sea se elimina Mg^{2+} (modelo libre de Mg^{2+}) o se agrega 100 μM de 4-aminopiridina
15 (modelo 4-AP). 30 min después que se establece la actividad de explosión epileptiforme, se agrega CBDV de forma acumulativa (1, 10, 100 μM ; 30 min cada uno).

[00127] Se miden los os efectos del CBDV sobre la amplitud y
20 duración de la explosión epileptiforme (Tabla 2.1).

[00128] En general, CBDV a $\geq 10 \mu M$ o 100 μM en una forma significativa reduce la duración y amplitud de explosión en ambos modelos con regiones CA1 y DG más sensibles y región CA3 menos
25 sensible a los efectos anti-epileptiformes del CBDV.

Tabla 2.1 Efectos del CBDV sobre actividad epileptiforme inducida en los modelos 4-AP y libres de Mg^{2+}

000032

	CBD V	Amplitud de explosión (%) de control)			Duración de explosión (%) de control)		
	(µM)	DG	CA3	CA1	DG	CA3	CA1
Modelo libre de Mg ²⁺	1	89.8±8. 6	112.7±1 3.7	82.23±1 0.4	90.6±4. 5	101.7±2 .3	99.3±4. 5
	10	86.4±3. 6*	104.8±1 0.3	79.9±6. 9**	92.0±3. 2*	93. ± 4.1	91.2±3. 8*
	100	79.5±5. 6**	102.9±1 3.0	80.4±8. 0*	75.6±5. 4**	78.5±6. 6*	74.0±5. 8**
Modelo 4 -AP	1	94.2±3. 0	103.0±5 .8	89.3±5. 6	95.7±5. 9	78.5±6. 6*	104.3±8 .0
	10	91.2±4. 9	121.9±1 7.0	88.3±5. 2	83.8±4. 4**	82.5±4. 8*	85.9±6. 2*
	100	95.9±4. 3	110.3±7 .0	89.5±5. 3*	83.4±4. 1**	79.7±5. 4*	85.9±5. 8*

Datos es media ± E.E.M.; * = p≤0.05 y ** = p≤ 0.01
respectivamente, prueba de datos emparejados Wilcoxon.

Datos de 5 ratas/modelo, n=9-13 electrodos.

5

Ejemplo 2

Uso de CBDV aislado en el modelo PTZ de convulsiones
generalizadas

Metodología

10 Animales

[00129] Se utilizan ratas Wistar macho (P24-29; 75-110 g) para
evaluar los efectos del fitocanabinoide 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.

Metodología:

5

[00130] Se puede estimar el equivalente de dosis humano (HED) utilizando la siguiente fórmula:

HED = Dosis para animal (mg/kg) *multiplicada por* Animal K_m

10

Humano K_m

El K_m para un ratón es 6 y el K_m para un humano es 37.

Así, para un humano de aproximadamente 60 Kg una dosis de 200
15 mg/Kg en rata sería adecuada para una dosis diaria a humano de aproximadamente 2000 mg.

Montaje experimental:

[00131] Se ponen cinco tanques Perspex de 6L con tapas en un
20 único banco con divisiones entre ellos. Se montan cámaras de circuito cerrado de televisión (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
25 (Bluecherry, USA). Se utiliza el software Zoneminder (<http://www.zoneminder.com>) para supervisar las ratas, empezar y finalizar las grabaciones y gestionar archivos de video. Se utilizan secuencias de comandos Linux internas para codificar los

000034

archivos de video en un formato adecuado para análisis fuera de línea adicional utilizando The Observer (Noldus Technologies).

Modelo PTZ:

5 [00132] Se utiliza un rango de dosis de PTZ (50-100 mg/kg de peso corporal) para determinar la mejor dosis para inducción de las convulsiones (ver adelante). Como resultado, se utiliza una dosis 80 mg/kg inyectada intra-peritonealmente (IP; solución madre 50 mg/ml en 0.9 % de solución salina) para detectar el CBDV.

10

Protocolos Experimentales

[00133] En el día de la prueba, se administra CBDV puro a animales a través de inyección intraperitoneal (i.p.) en dosis de 50, 100 y 200 mg/kg conjuntamente con animales a los que se inyecta un volumen
15 emparejado del vehículo de canabinoide (2:1:17 etanol:Cremofoor: 0.9% p/v de solución de NaCl), que sirven como el grupo de control negativo. Luego se observan los animales durante 1 hora, después de cuyo tiempo reciben una inyección IP de 80 mg/kg de PTZ. Los controles de vehículo negativo se realizan en paralelo con sujetos dosificados con
20 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.

25 Análisis In vivo

[00134] Se observan los animales durante los procedimientos experimentales, pero todos los análisis se realizan fuera de línea en archivos de video registrados utilizando el software de análisis del comportamiento The Observer (Noldus, Países Bajos). Se utiliza un
30 sistema de clasificación de severidad de la convulsión para determinar los niveles de convulsión experimentada por los sujetos (Pohl & Mares,

000035

1987). Se detallan todos los signos de convulsión para todos los animales.

5 Tabla 3.1 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)	Conservado
1	Contracción mioclónica aislada	Conservado
2	Convulsión clónica atípica	Conservado
3	Clono de extremidad anterior bilateral completamente desarrollado	Conservado
3.5	Clono de extremidad anterior con componente tónico y torsión corporal	Conservado
4	Convulsión tónico-clónica con fase tónica suprimida	Conservado
5	Convulsión tónico-clónica completamente desarrollada	Perdido
6	Muerte	Perdido

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

- 10 [00135] Se registra la latencia (en segundos) 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 componente tónico y torsión corporal" (clasificación 3.5). El FMJ es un indicador del inicio de la actividad de la convulsión,

000036

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 un grupo experimental.

5

Severidad máxima de la convulsión:

[00136] Esto se da como el valor de la mediana para cada grupo experimental con base en la Escala de clasificación adelante.

10 **% de mortalidad:**

[00137] Porcentaje de animales dentro de un grupo experimental 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) mueren como resultado, y que una clasificación de 6 (muerte) denota automáticamente que el animal también experimenta convulsiones tónico-clónicas.

15

Duración de la convulsión:

20 [00138] Tempo (en segundos) desde el primero signo de convulsión (típicamente FMJ) hasta 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.

25

Estadísticas:

[00139] Para mediciones de latencia y severidad se realiza análisis de varianza de una vía (ANOVA) en los cuatro grupos

000037

(vehículo y 50, 100 y 200 mg/kg de CBDV) para detectar los efectos generales del CBDV ($p \leq 0.05$ se considera significativo).

5 [00140] Los resultados ANOVA significativos están seguidos por una prueba post-hoc para probar las diferencias entre el vehículo y los grupos de fármaco (la prueba Tukey. $P \leq 0.05$ se considera significativa).

Resultados:

10 [00141] La Figura 1 ilustra el inicio y desarrollo de convulsiones al mostrar la latencia de administración de 80 mg/kg de PTZ para: el inicio de convulsión (Figura 1A); el desarrollo de convulsiones clónicas (Figura 1 B) y el desarrollo de convulsiones tónico-clónicas (Figura 1 C).

15 [00142] Se observa un efecto significativo del CBDV sobre la latencia para inicio de convulsión ($p=0.041$; Figura 1A); esta medida es en una forma significativa mayor en los animales que reciben 200 mg/kg de CBDV que en aquellos que solo reciben
20 vehículo ($p=0.03$).

[00143] Se observa un efecto casi significativo ($p=0.055$) del CBDV sobre la latencia para convulsiones clónicas (Figura 1 B), destacando un aumento significativo en animales administrados con
25 200 mg/kg de CBDV en comparación con los animales tratados con vehículo ($p=0.032$).

000038

[00144] No se observa efecto significativo del CBDV sobre la latencia para convulsiones tónico-clónicas generales o en cualquier dosis específica (Figura 1 C) a pesar de una gran diferencia en el valor promedio entre los grupos vehículo y 200 mg/kg de CBDV; esto es probablemente debido al bajo número de animales tratados con 200 mg/kg de CBDV que desarrollan estas convulsiones

[00145] también se evalúa la severidad de convulsiones experimentadas por los animales en los diferentes grupos utilizando cuatro mediciones: mediana de severidad (Figura 2A); proporción de animales que tienen convulsiones tónico-clónicas (el tipo de convulsión más severa; Figura 2B); porcentaje de mortalidad (Figura 2C) y finalmente la proporción de animales que permanecen libres de convulsiones después de administración PTZ (Figura 2D).

[00146] Existe un efecto significativo general del CBDV sobre severidad de convulsión ($p=0.007$; Figura 2A); los animales tratados con 200 mg/kg de CBDV tiene en una forma significativa menor mediana de severidad que aquella tratada con solo vehículo ($p=0.014$).

[00147] Esto se refleja en una menor proporción de animales tratados con 200 mg/kg de CBDV que alcanzan las convulsiones más severas (tónica- clónica) (3 de 15) en comparación con los animales tratados con vehículo (8 de 15; Figura 2B; $p=0.01$).

000039

[00148] Se mantiene este efecto significativo en los animales tratados con 100 mg/kg de CBDV (4 de 15 convulsiones tónico-clónicas; $p=0.036$), pero no 50 mg/kg.

5 [00149] Una significativamente baja proporción de animales tratados con 100 y 200 mg/kg de CBDV (1 y 2 fuera de 15 respectivamente) muertos en comparación con el grupo tratado con vehículo (8 de 15; $p=0.002$ y <0.001 respectivamente; Figura 2C).

10 [00150] Finalmente, un significativamente mayor porcentaje de animales tratados con 200 mg/kg de CBDV no experimenta convulsiones en todos (5 de 15) en comparación con el grupo de vehículo (1 de 15; $p=0.003$; Figura 2D).

15 **Conclusión:**

[00151] A partir de los datos anteriores parecería que el CBDV muestra gran potencial como un fármaco anti-epiléptico.

Ejemplo 3

20 **Uso de CBDV aislado con fármacos anti-epilépticos estándar (SAEDs) en el modelo PTZ de convulsiones generalizadas**

Metodología:

[00152] Como se describe en el Ejemplo 2 anterior. Se prueban
25 dosis variadas de etosuximida y valproato de SAED's combinación con CBDV aislado en una dosis de 200 mg/kg.

000040

Resultados:

[00153] Las Figuras 3 y 4 detallan el uso del etosuximida SAED (un fármaco que opera a través de canales de calcio) con CBDV aislado. Aunque la combinación de los dos compuestos incrementa la latencia inicial, reduce la duración de convulsión, resulta en más animales libres de convulsión y reduce las convulsiones tónica/clónicas, no hay interacción estadísticamente interactiva entre los dos compuestos. El CBDV proporciona resultados similares con valproato para la mortalidad, sin embargo en una forma significativa el CBDV es capaz de disminuir la severidad de la epilepsia a un mayor grado que el fármaco epiléptico existente valproato.

[00154] Las Figuras 5 y 6 detallan el uso del valproato SAED (un fármaco que opera a través de canales de sodio) con CBDV aislado. Cuando se co-administra, valproato y CBDV independientemente inducen reducciones significativas en la latencia inicial, la mortalidad y severidad de la convulsión aunque no se observan efectos sinérgicos de administración combinatoria.

[00155] Ambos conjuntos de resultados indican beneficios en su uso en combinación.

Ejemplo 4

Uso de CBDV aislado en el modelo de Pílorcapina de epilepsia

Metodología:

000041

[00156] El CBDV aislado se inyecta intraperitonealmente (IP) en el vehículo estándar (1: 1: 18 etanol: Cremofor:0.9% p/v de NaCl) de dosis de 50, 100 y 200 mg/kg junto con animales que solo reciben vehículo en un volumen emparejado. 15 minutos después se administra metilescopolamina (1 mg/kg; para reducir los efectos muscarínicos de la pilocarpina), 45 minutos después mediante administración de pilocarpina (380 mg/kg, IP).

Resultados:

10 [00157] Las Figuras 7 y 8 detallan el efecto del CBDV sobre convulsiones inducidas por Pilocarpina. Como se puede observar las dosis menores de CBDV (50 y 100 mg/kg) reducen la mortalidad.

Ejemplo 5

15 **Uso de CBDV aislado con fármacos anti-epilépticos estándar (SAEDs) en el modelo de Pilocarpina de epilepsia**

Metodología:

Como se describe en Ejemplo 4 anterior, se utiliza valproato y fenobarbital SAED junto con CBDV aislado a 200 mg/kg. Estos dos fármacos son representativos de dos clases de anti-convulsivos que tienen diferentes mecanismos de acción. El valproato opera a través de los canales de sodio y el Fenobarbital mejora la inhibición GABAérgica.

25

Resultados:

[00158] La Figura 9 detalla los datos obtenidos cuando se utiliza CBDV en combinación con el valproato SAED. Ambos CBDV y valproato

000042

ejercen efectos independientes y positivos sobre la severidad de convulsión aunque solo el CBDV y no el valproato provocan independientemente una reducción significativa en la mortalidad. La combinación de CBDV con valproato aumenta la latencia de convulsión y reduce la incidencia de convulsión. Sin embargo estos datos no son estadísticamente significativos.

[00159] La Figura 10 detalla adicionalmente los datos obtenidos cuando se utiliza CBDV en combinación con valproato SAED. Este muestra que la incidencia de convulsión bilateral se reduce significativamente mediante CBDV (particularmente con dosis alta de Valproato (250 mg/kg)).

[00160] La Figura 11 detalla adicionalmente los datos obtenidos cuando se utiliza CBDV en combinación con el valproato SAED. Este muestra que tanto la incidencia tónico/clónica como la duración tónico clónica total se reduce cuando se utiliza CBDV en combinación con todas las dosis de Valporato y que la interacción de CBDV (solo) con la convulsión tónico-clónica es estadísticamente significativa.

[00161] La Figura 12 detalla los datos obtenidos cuando se utiliza CBDV en combinación con el fenobarbital SAED. Como se puede observar el CBDV reduce significativamente la severidad y la combinación también es significativa.

[00162] La Figura 13 detalla adicionalmente los datos obtenidos cuando se utiliza CBDV en combinación con el fenobarbital SAED.

000043

Aunque los datos no demuestran significancia estadística existe una fuerte tendencia, particularmente en menores niveles de dosis de Fenobarbital, hacia un aumento en animales libres de convulsión y latencia inicial incrementada.

5

Ejemplo 6

Análisis de sustancias de fármaco botánicas de canabinoide

[00163] Como se describe en el siguiente ejemplo, el CBDV BDS
10 comprende, así como también el CBDV, los cannabinoides CBD y THCV.
Dado el hallazgo descrito en el documento GB0911580.9 que el CBD
y THCV exhiben actividad anti-convulsiva, un extracto de CBDV que
contiene en adición al CBDV, CBD y THCV lo hace potencialmente
más interesante que el CBDV aislado, particularmente como
15 extracto solo puede poseer muy bajas cantidades de THC.

Análisis de sustancia de fármaco botánica Canabidivarina (CBDV)

[00164] Un CBDV BDS se puede obtener a partir de la extracción de
plantas ricas en CBDV. Tales variedades químicas se cultivan
20 específicamente para producir una proporción significativa de sus
cannabinoides como CBDV.

[00165] También se puede preparar el CBDV BDS al agregar CBDV
aislado a un canabinoide libre de BDS. Dicho canabinoide libre de
25 BDS se puede preparar a partir de CBG BDS o una planta de
canabinoide cero tal como USO - 31. Debido a que el CBG es el
principal canabinoide presente en el CBG BDS es posible eliminar
el CBG presente de forma relativamente fácil utilizando técnicas

000044

estándar conocidas en el arte tal como cromatografía de columna. Es posible fraccionar el BDS completamente de tal manera que se pueden eliminar los compuestos individuales para purificación y el resto se recombina para producir, luego de la eliminación del disolvente, un BDS libre de los compuestos seleccionados.

[00166] El quimiotipo CBDV resulta de la siembra de plantas que llevan ambos gener BD y APR postulados.

10 [00167] El gen BD instruye a las plantas para sintetizar la parte cíclica de la molécula CBD y el gen APR instruye a la planta para sintetizar esta molécula con una cadena lateral propilo, que se opone a la cadena pentilo habitual encontrada en CBD.

15 [00168] Se ha sembrado una variante química de CBDV y se analiza el BDS como se describe en Tabla 4.1 adelante:

Tabla 4.1 Cantidad en total y rango de Canabidivarina BDS

CBDV BDS	Cantidad (% p/p)	Rango (± %10)	Rango (± %25)	Rango (± %50)
CBDVA	0.14	0.13-0.15	0.11-0.18	0.07-0.21
CBDV	41.19	37.07- 4531. -	30.89- 51.49	20.60- 61.79
CDBA	0.07	0.06-0.08	0.05-0.09	0.04-0.11
CBG	0.59	0.53-0.65	0.44-0.74	0.30-0.89
CBD	17.70	15.93- 19.47	13.28- 22.13	8.85-26.55
THCV	3.06	2.75-6.12	2.30-3.83	1.53-4.59
CBCV	4.35	3.92-4.79	3.26-5.44	2.18-6.53
THC	0.88	0.79-0.97	0.66-1.10	0.44-1.32
CBDNV (sustancias	2.20	198-2.42	1.65-2.75	1.10-3.30

relacionadas)				
CBC	0.93	0.84-1.02	0.70-1.16	0.47-1.40
Canabinoides Totales	71.11			
No cannabinoides totales	28.89			

[00169] La fracción que contiene fitocanabinoide total de CBDV BDS comprende aproximadamente 41% del BDS total. De acuerdo con la variación esta fracción puede variar por $\pm 10\%$ a $\pm 50\%$.

5

Tabla 4.2 Canabidivarina BDS por porcentaje de canabinoide

CBDV BDS	Cantidad (% de canabinoide total)
CBDVA	0.20
CBDV	57.92
CBDA	0.10
CBG	0.83
CBD	24.89
THCV	4.30
CBCV	6.12
THC	1.24
CBDV (sustancias relacionadas)	3.09
CBC	1.31

10

[00170] La cantidad del fitocanabinoide principal en el CBDV BDS como un porcentaje de la fracción que contiene fitocanabinoide es aproximadamente 58%. De acuerdo con la variación esta fracción puede variar por $\pm 10\%$ hasta $\pm 50\%$.

[00171] En este Ejemplo se entiende que se hace referencia a los componentes principales y secundarios independientemente de los "otros" cannabinoides.

- 5 [00172] el hallazgo de que el CBDV BDS comprende fitocannabinoides CBD y THCV antiepilépticos conocidos en relativamente grandes cantidades y relativamente poco THC, cuando se compara con el extracto de THCV adelante se infiere que el uso de CBDV en la forma de un BDS será un nuevo tratamiento promisorio para la
- 10 epilepsia.

Análisis de sustancia de fármaco botánica Tetrahydrocannabinol (THCV)

- [00173] La Tabla 4.3 adelante detalla los componentes de
- 15 cannabinoides de THCV BDS, como se puede observar el cannabinoide secundario es THC y está presente como en una cantidad significativa en comparación con los otros cannabinoides.

Tabla 4.3 Cantidad en total y rango de Tetrahydrocannabinol BDS

THCV BDS	Cantidad (% p/p)	Rango (± %10)	Rango (± %25)	Rango (± %50)
CBGV	0.15	0.14-0.17	0.11 -0.19	0.07-0.23
CBNV	1.30	1.20 -1.40	1.00 -1.60	0.65 -1.95
THCV	64.49	58.04 - 70.94	48.37 - 80.61	32.25 - 96.74
CBCV	0.65	0.59 -0.72	0.49 -0.81	0.33 -0.98
THC-C4	0.15	0.14-0.17	0.11 -0.19	0.07-0.23
CBN	0.36	0.32-0.40	0.27-0.45	0.18-0.54
THC	13.43	12.09 - 14.77	10.07 - 16.79	7.72 - 20.15
Desconocidos	0.58	0.52 -0.64	0.44 -0.73	0.29 -0.87

000047

Canabinoides Totales	81.93
No cannabinoides totales	18.07

[00174] La fracción que contiene fitocanabinoide total de THCV BDS comprende aproximadamente 74 - 90% (p/p) del BDS total.

5 **Tabla 4.4 Tetrahydrocanabivarina BDS por porcentaje de
cannabinoides**

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

[00175] La cantidad del fitocanabinoide principal en el THCV BDS como un porcentaje de la fracción que contiene fitocanabinoide es aproximadamente 71 - 87% (p/p). El THCV BDS también tiene un cannabinoides THC secundario que está presente en aproximadamente 14.8 - 18% (p/p) de la fracción que contiene fitocanabinoide.

15 **Componentes que no contienen cannabinoides**

[00176] Los componentes que no contienen cannabinoides de un fitocanabinoide BDS pueden cumplir una función importante en la farmacología de los BDS. Como tal el perfil del terpeno se clasifica adelante. Las siguientes tablas ilustran el perfil del terpeno de una variante química de CBD que es representativa de una planta que contiene alto fitocanabinoide. Se cosechan cinco plantas frescas y se extraen utilizando destilación de vapor. El monoterpeno y sesquiterpeno principal se resaltan en negrita.

10 **Tabla 4.5 Cantidad en total y rangos de Monoterpeno por porcentaje de fracción de terpeno**

Monoterpenos	Cantidad (% de fracción de terpeno)	Rango (± %10)	Rango (± %25)	Rango (± %50)
Pineno (alfa & beta)	10.56	9.50 - 11.62	7.92 - 13.20	5.28 - 15.84
Mirceno	39.46	35.51- 43.41	29.60 - 49.33	19.73- 59.19
Limoneno	4.14	3.73 - 4.55	3.11 - 5.18	2.07 - 6.21
Beta - ocimeno	4.04	3.64 - 4.44	3.03 - 5.05	2.02 - 6.06
Total	58.20			

[00177] La fracción que contiene monoterpeno comprende aproximadamente 52 - 64% (p/p) de la fracción total de terpeno.

15 **Tabla 4.6 Cantidad de monoterpeno por porcentaje de monoterpenos**

Monoterpenos	Cantidad (% de fracción de monoterpeno)
--------------	---

000049

Pineno (alfa & beta)	18.14
Mirceno	67.80
Limoneno	7.12
Beta - ocimeno	6.94
Total	

[00163] La cantidad del monoterpeno principal mirceno en la fracción de monoterpeno como un porcentaje de la fracción de monoterpeno es aproximadamente 61 - 75% (p/p). La fracción de monoterpeno también tiene un monoterpeno secundario pineno que está presente en aproximadamente 16.3 - 20% (p/p) de la fracción de monoterpeno.

10 **Tabla 4.7 Cantidad de Sesquiterpeno por porcentaje en total y rangos de fracción de terpeno**

Sesquiterpenos	Cantidad (% de fracción de terpeno)	Rango (± %10)	Rango (± %25)	Rango (± %50)
Cariofilenos (t y óxido)	29.27	26.34 - 32.20	21.95 - 36.59	14.64 - 3.91
Bergotameno	0.18	0.16 - 0.20	0.14 - 0.23	0.09 - 0.27
Humuleno	7.97	7.17 - 8.77	5.98 - 9.96	3.99 - 11.96
Aromadendreno	0.33	0.30 - 0.36	0.25 - 0.41	0.17 - 0.50
Selineno	0.59	0.53 - 0.65	0.44 - 0.74	0.30 - 0.89
Anon	0.44	0.40 - 0.48	0.33 - 0.55	0.22 - 0.66
Farneseno (Z,E & alpha)	1.55	1.40 - 1.71	1.16 - 1.94	0.78 - 2.33

000050

Alfa Gurjuneno	0.12	0.11 -0.13	0.09 -0.1 5	0.06 -0.1 8
Bisaboleno	0.39	0.35-0.43	0.29-0.49	0.20-0.59
Nerolidol	0.43	0.39 -0.47	0.32 -0.54	0.22 - 0.65
Diepicedreno- 1- óxido	0.38	0.34 - 0.42	0.29 - 0.48	0.19 - 0.57
Alfa - Bisabolol	0.16	0.14 -0.18	0.12 -0.20	0.08 - 0.24
Total	41.80			

[00179] La fracción que contiene sesquiterpeno comprende aproximadamente 27 - 32% (p/p) de la fracción total de terpeno.

5 **Tabla 4.8 Cantidad de sesquiterpeno por porcentaje de sesquiterpenos**

Sesquiterpenos	Cantidad (% de fracción de terpeno)
Cariofilenos (t y óxido)	70.02
Bergotameno	0.43
Humuleno	19.07
Aromadendreno	0.79
Selineno	1.41
Anon	1.05
Farneseno (Z,E & alpha)	3.71
Alfa Gurjuneno	0.29
Bisaboleno	0.93
Nerolidol	1.03
Diepicedreno-1- óxido	0.91
Alfa - Bisabolol	0.38

[00180] El número de solicitud de patente PCT/GB2008/001837 describe la producción de una planta de 'canabinoide cero'. Estas
10 plantas se producen mediante siembra selectiva para producir una

000051

planta Cannabis sativa L que contiene un perfil de terpeno general y cualitativamente similar que una planta Cannabis sativa L que produce canabinoides que sin embargo no tiene ningún canabinoide. Se pueden utilizar estas plantas para producir extractos de planta libres de canabinoides que son plantas de control útiles en experimentos y ensayos clínicos. Se puede encontrar una descomposición del perfil de terpeno producida en las plantas en la tabla adelante. Los monoterpenos y sesquiterpenos principales se resaltan en negrita.

Tabla 4.9 Cantidad de Monoterpeno por porcentaje en total y rangos de fracción de terpeno

Monoterpenos	Cantidad (% de fracción de terpeno)	Rango ($\pm$ %10)	Rango ($\pm$ %25)	Rango ($\pm$ %50)
Pineno (alfa & beta)	29.34	26.41 - 32.27	22.01 - 36.68	14.67 - 44.01
Mirceno	29.26	26.33 - 32.19	21.95 - 36.58	14.63 - 43.89
Limoneno	5.32	4.79 - 5.85	3.99 - 6.65	2.66 - 7.98
Linalol	4.50	4.05 - 4.95	3.38 - 5.63	2.25 - 6.75
Verbenol (cis & trans)	3.45	3.11 - 3.80	2.59 - 4.31	1.73 - 5.18
Total	71.87			

[00181] La fracción que contiene monoterpeno comprende

aproximadamente 65 - 79% (p/p) de la fracción total de terpeno.

Tabla 4.10 Cantidad de Monoterpeno por porcentaje de monoterpenos

000052

Monoterpenos	Cantidad (% de fracción de terpeno)
Pineno (alfa & beta)	40.82
Mirceno	40.71
Limoneno	7.41
Linalol	6.26

[00182] Se encuentra que la planta de canabinoide cero comprende dos monoterpenos principales: pineno y mirceno. La cantidad del monoterpeno principal mirceno en la fracción de monoterpeno como un porcentaje de la fracción de monoterpeno es aproximadamente 37 - 45% (p/p). La cantidad del monoterpeno principal pineno en la fracción de monoterpeno como un porcentaje de la fracción de monoterpeno es aproximadamente 37 - 45% (p/p).

10 Ejemplo 7

Uso de CBDV (BDS) en el modelo PTZ de convulsiones generalizadas

[00183] Metodología como se describe en Ejemplo 2.

15 [00184] Se administra CBDV BDS en cuatro dosis que producen una dosis de CBDV de 50 y 100 mg/kg. La Tabla 7.1 adelante detalla los datos obtenidos.

Tabla 7.1

20

CBDV (mg/kg)	Mortalidad (%)
0	26.3
50	16.7
100	0

000053

[00185] Como se puede ver el CBDV BDS exhibe una tendencia a reducir la mortalidad relacionada con las convulsiones.

En contraste a los SAED, en todos los experimentos utilizando
5 ambos CBDV aislado y CBDV BDS, los animales no exhiben efectos secundarios notables. Esto hace a este anti-convulsivo novedoso un compuesto atractivo para uso ya sea solo o en combinación en el tratamiento de epilepsia.

10 **Ejemplo 8**

Uso del THCV (BDS), THCV aislado y CBD aislado en modelos de epilepsia

[00186] Los datos que demuestran la actividad de THCV BDS y THCV
15 aislado y CBD se proporcionan adelante en soporte del probable beneficio de un extracto de CBDV que contiene CBD y THCV así como también una fracción sin canabinoide.

[00187] La metodología general es como se describe en el Ejemplo
20 2

Resultados:

[00188] El THCV BDS comprende un extracto completo de una
variante química en la que el THCV es el canabinoide
25 predominante. (es decir sea el canabinoide principal presente en el extracto, 80% en peso del contenido de canabinoide total). El THC es el segundo canabinoide más prevalente, y está presente en cantidades significativas, (es decir este comprende más de 10% en

000054

peso del contenido de canabinoide total, está presente en aproximadamente 16%), y existe una cantidad de cannabinoides menores identificados, cada uno comprende menos de 2% en peso del contenido de canabinoide total cuando se mide mediante análisis HPLC. La relación del THCV con THC en este extracto es aproximadamente 5: 1.

[00189] De hecho el contenido de THCV es 67.5% en peso de el extracto y el contenido es de 13.6% en peso de el extracto, con los otros cannabinoides identificados que en total comprenden aproximadamente 3% en peso de el extracto, el restante 16% no comprende cannabinoides.

Estudio piloto PTZ

[00190] 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 investigación del efecto canabinoide. Las dosis PTZ de:

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

[00191] Adicionalmente, se encuentra que la dosificación repetida con PTZ resulta en sensibilidad aumentada durante el tiempo; por

000055

lo tanto no se realizan experimentos en animales que ya han recibido una dosis de PTZ.

[00192] El efecto de THCV BDS en convulsiones inducidas por PTZ se 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 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.

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

[00193] Se evalúan tres dosis de THCV BDS contra una concentración de PTZ conocida por inducir 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.

25

[00194] 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

000056

severidad de convulsión (Figura 14). 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 (Figura 15).

[00195] Los efectos de THCV BDS en severidad de la convulsión (Figura 16) y mortalidad (Figura 17) 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 mediana de severidad de 3.5 para este grupo, y no mueren animales ($n = 10$).

[00196] En contraste, 70 mg/kg de PTZ induce convulsiones tónico-clónicas severas y muerte en el 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 dosis medias y altas de THCV BDS exhiben una clasificación de mediana de severidad inferior e índices de mortalidad inferiores que aquellos expuestos a bajas dosis (Figuras 6 y 17). Los índices de mortalidad de dosis media y alta son mayores que aquellos del grupo de vehículo, pero no significativamente ($P > 0.05$; Figura 17). Sin embargo, las clasificaciones de mediana de severidad son las mismas entre las dosis altas y medias (Figura 16). Se requiere este 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 severas inducidas por PTZ (80 mg/kg)

[00197] Se evalúan los efectos de las mismas tres dosis de THCV BDS en convulsiones inducido por 80 mg/kg de PTZ. Es valioso 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 (Figura 18). De forma similar, no se observa efecto en duraciones de la convulsión (Figura 19).

[00198] El THCV BDS de baja dosis reduce la severidad de la convulsión (Figura 20) y la mortalidad (Figura 21) en animales que reviven dosis de 80 mg/kg de PTZ. Los animales que reciben THCV BDS bajo tienen una clasificación de mediana de severidad 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%).

[00199] 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%, en comparación con 6 y 60% respectivamente.

000058

Resumen y conclusión in vivo

[00200] 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, una tendencia hacia baja severidad y mortalidad se ve en animales que reciben una dosis baja de THCV BDS antes de la inducción de convulsiones severas (80 mg/kg de PTZ), en comparación con los controles de vehículo.

[00201] Es posible que este efecto se enmascare en dosis mayores de THCV BDS mediante niveles mayores de otros constituyentes cannabinoides (tales como THC) presentes en el contenido sin THCV del THCV BDS. Las dosis mayores de THCV BDS contendrán dosis aumentadas del contenido sin THCV, tal como THC, que se pueden oponer a cualesquier efectos positivos potenciales del THCV.

THCV aislado:**Efecto del THCV aislado contra convulsiones inducidas por PTZ**

[00202] 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 THCV BDS, que se utilizan en dosis diferentes de THCV puro en comparación con THCV BDS. Ver Tabla 8.1 adelante.

Tabla 8.1. Comparación de dosis de THCV BDS y THCV puras utilizadas en el modelo PTZ

000059

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 5 1.5 veces mayores).

[00203] 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 10 PTZ conducen a la muerte del 44% de los animales que reciben solo vehículo. Los grupos que reciben THCV alto, medio o bajo 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).

[00204] 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 20 duración de la convulsión para los animales sobrevivientes, se describen en las Figuras 22A-D.

[00205] Se puede ver que las convulsiones inician después, como se muestra por latencia aumentada para la primera manifestación

000060

del comportamiento similar a convulsión (Figura 22A) en animales que recibieron THCV en comparación con los controles de vehículo.

[00206] 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] (Figuras 22B y 22C) con todas las dosis 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).

[00207] 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 en comparación con los controles de vehículo (Figura 22D; $p=0.03$). La Tabla 8.2 adelante exhibe los valores para la mediana de severidad de la convulsión en cada grupo experimental.

Tabla 8.2. Severidad e incidencia de la convulsión

	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

[00208] Se proporcionan la mediana de las severidades máximas y el % de los animales que no experimentan ningún signo de

000061

convulsión para cada grupo experimental (n=16 para cada valor). * indica la diferencia significativa del grupo de vehículo (prueba de significancia binomial, $P < 0.05$).

5 [00209] Los animales de control de vehículo exhiben una mediana de severidad de convulsión de 4.25, mientras que todos los grupos que recibieron THCV tienen una clasificación de mediana de severidad de 3.5. Esta reducción no es significativamente diferente.

10

[00210] 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. Un número significativamente mayor de animales (33.3%) no exhibe
15 signos de convulsión en el grupo que recibió 0.25 mg/kg (Tabla 5.2; $P = 0.031$). Estos datos sugieren que la dosis media de 0.25 mg/kg de THCV protege contra el desarrollo de las convulsiones.

Resumen y conclusión in vivo

20

[00211] Los efectos de la dosis alta de THCV en los valores de latencia sugieren que el THCV puede retrasar el inicio y desarrollo de la convulsión, mientras que los efectos significativos de la dosis media en la incidencia de la
25 convulsión en la dosis THCV e medio (0.25 mg/kg) sugiere una acción anticonvulsiva significativa en las convulsiones inducidas por PTZ.

000062

CBD aislado

[00212] Además del THCV, también se detecta el CBD en el modelo PTZ. Los resultados indican fuertemente que el CBD (en niveles de 100 mg/kg) en este modelo es anti-convulsivo cuando reduce significativamente el índice de mortalidad y la incidencia de convulsiones más severas en comparación con los animales de control de vehículo.

Efecto de CBD aislado contra convulsiones inducidas por PTZ

[00213] Se inyecta CBD aislado intra-peritonealmente (IP) en el vehículo estándar (1:1:18 etanol: Cremofor: 0.9% p/v NaCl) en dosis de 1, 10 y 100 mg/kg junto a animales que reciben solo vehículo en un volumen emparejado (n=15 para cada grupo). Después de 60 minutos se administra PTZ (80 mg/kg, IP).

[00214] 46.7% de los animales de control que reciben solo vehículo murieron dentro de 30 minutos de la administración de PTZ (Figura 20). En contraste solo murieron el 6.7% (solo 1 de 15) de los animales que recibieron 100 mg/kg de CBD, una reducción marcada prueba ser significativa ($p < 0.001$).

[00215] Adicionalmente solo el 6.7% de los animales que reciben 100 mg/kg de CBD experimentan convulsiones más severas (clasificación de 5) en comparación con 53.3% de los animales de control de vehículo, una reducción que también es significativa ($p < 0.001$; Figura 20 in vivo).

000063

[00216] En contraste al THCV puro, no se observan aumentos significativos en la latencia del desarrollo de la convulsión. Sin embargo, las reducciones significativas y marcadas indican un llamativo efecto anti-convulsivo en convulsiones inducidas por PTZ.

Resumen y conclusión in vivo

[00217] La detección y análisis del CBD aislado en el modelo PTZ es dosis altas (100 mg/kg) de CBD sobre los niveles de mortalidad e incidencia de la mayoría de las convulsiones severas sugiere que el CBD puede atenuar la severidad de convulsiones inducidas por PTZ.

Conclusiones generales

[00218] A partir de los tres estudios parecería que el THCV aislado y el CBD prometen ser un anti-epiléptico para convulsión generalizada, particularmente convulsión tónica/clónica. Los datos generados para un extracto rico en THCV, que contiene otros cannabinoides incluyen cantidades significativas de THC, sugieren que el THC puede contrarrestar el efecto del THCV y que un extracto de canabinoide que contiene THCV como un canabinoide principal o prominente, pero que también contiene mínimo o sustancialmente no contiene THC sería deseable para tratar la epilepsia. Adicionalmente los resultados con CBD puro sugieren que un extracto que contiene cantidades significativas de ambos THCV y CBD, pero de nuevo, mínimo o sustancialmente no tiene THC puede proporcionar una combinación óptima. De acuerdo con lo anterior puede resultar deseable prepara un extracto de THCV

000064

predominante en el que el THC es selectiva y sustancialmente eliminado (a niveles de menos de un pequeño porcentaje). Este se podría mezclar con un extracto rico en CBD en el que el CBD es el canabinoide principal y predominante (también con bajos niveles de THC) para producir un extracto con niveles claramente definidos y significativos de ambos THCV y CBD, pero con niveles insignificantes de THC. Dicho extracto puede contener otros canabinoides y los componentes que no contienen canabinoides que resultan de la extracción, mediante por ejemplo, dióxido de carbono como se describe en el documento W004/016277, cuyos componentes pueden soportar un efecto "de entorno" en el sistema endocanabinoide.

[00219] En la dosificación, un factor de conversión rata/humano (x6) sugiere una dosis diaria de CBD de por lo menos 600 mg (u opcionalmente entre 400 mg y 800 mg) y para el THCV por lo menos 1.5 mg (media) y preferiblemente por lo menos 15 mg (alta).

[00220] Cuando se va a utilizar un extracto de fitocanabinoide. Se desea un extracto con niveles bajos o insignificantes de THC y niveles terapéuticamente efectivos de THCV y/o CBD.

Ejemplo 10

Comparación entre la actividad anti-epiléptica de CBD aislado y CBDV en el modelo de Convulsión Máxima Inducida por Electrochoque (MES) de epilepsia

Métodos

Preparación de Compuestos de Prueba y Referencia

000065

[00221] El vehículo utilizado en este estudio es 2: 1: 17 (etanol:Cremofor: 0.9% p/v de NaCl). Los compuestos de prueba utilizados son cannabidiol (CBD) y cannabidivarina (CBDV). Estos se elaboran con una solución a la mayor concentración; luego se disuelven en etanol antes de combinación con Cremofor y 0.9% de NaCl en la proporción descrita anteriormente. Se administran el CBD o CBDV intraperitonealmente a un volumen de de 10 ml/kg de peso corporal. El ácido valproico SAED (VPA) se disuelve en solución salina.

Sistema de Prueba

[00222] Especies/cepa de animal: Ratón/ICR, Grado microbiológico: SPF, Proveedor: SLC Japón, Inc. Sexo: macho, Edad (en el momento de la prueba): 5-7 semanas de edad, Número de animales: aproximadamente 5 animales por grupo. Temperatura: $23 \pm 2^{\circ}$ C, Humedad: $60 \pm 10\%$, Condiciones de luz: 7 AM a 7 PM para el periodo de luz, 7 PM a 7 AM para el periodo de oscuridad. Comida y agua: libre acceso a CRF-1 (Oriental Yeast Co, Ltd) y agua de grifo.

Procedimientos Experimentales

[00223] Un día antes de cada experimento, los ratones se pesan y se distribuyen aleatoriamente en varios grupos en cada prueba. En la mañana del día del experimento, se mide el peso corporal con el fin de calcular el volumen de administración de cada animal. Se administra intraperitonealmente vehículo, CBD, CBDV o sal de sodio de ácido valproico 30 minutos antes de estímulos

000066

eléctricos. Se induce Convulsión Máxima Inducida por Electrochoque (MES) en ratones mediante un estimulador (UGO BASILE ECT UNIT 7801, Italia) utilizando una corriente de 30 mA suministrada con una frecuencia de pulso de 100 Hz para 200 ms a través de electrodos de orejera. Se observan los ratones durante 10 segundos y se anota la incidencia de la extensión tónica de miembro posterior.

Análisis Estadístico

10 [00224] Todos los análisis estadísticos se realizan utilizando el software SAS para Windows, Release 9.1 (SAS Institute Japón). La diferencia del número (extensión miembro posterior o muertes) en cada grupo se evalúa utilizando prueba exacta de Fisher con dos colas. Se consideran las diferencias estadísticamente
15 significativas cuando el valor de p es menor que 0.05.

Resultados

[00225] Casi todos los animales en el grupo vehículo muestran una extensión de extremidad posterior inducida por estímulos eléctricos (30 mA durante 200 msec). El CBD (3-100 mg.kg IP) no es capaz de inhibir la expresión de la extensión de miembro posterior con significación estadística. Sin embargo el CBDV (100 y 200mg/kg IP), inhibe la expresión de la extensión de miembro posterior. Mientras tanto, 350 mg/kg de ácido valproico bloquea
25 la extensión de miembro posterior con significación estadística en comparación con el grupo de vehículo. Las Tablas 10.1 y 10.2 detallan estos datos.

000067

Tabla 10.1

Efectos del CBD y VPA sobre convulsión inducida por MES en ratones

Compuesto (Dosis; mg/kg, i.p.)	Incidencia de convulsión Tónica
Vehículo	5/5
CBD (3)	3/5
CBD (10)	4/5
CBD (30)	3/5
CBD (100)	4/5
Ácido valproico (350)	0/5**

5 Cada grupo consiste de de 5 ratones. *= $p < 0.05$. **= $p < 0.01$ vs control de vehículo (Prueba exacta de Fisher)

Tabla 10.2

Efectos del CBDV y VPA sobre convulsión inducida por MES en ratones

Compuesto (Dosis; mg/kg, i.p.)	Incidencia de convulsión Tónica
Vehículo	9/10
CBDV (50)	9/10
CBDV (100)	3/10*
CBDV (200)	3/10*
Ácido valproico (200)	5/10
Ácido valproico (350)	1/10**

000068

Cada grupo consiste de de 10 ratones. *= $p < 0.05$. **= $p < 0.01$ vs control de vehículo (Prueba exacta de Fisher)

[00226] Como se puede ver a partir de los datos anteriores el
5 canabinoide CBDV demuestra claramente una mayor eficacia como un
anticonvulsivo en el modelo de epilepsia de MES que el
canabinoide CBD. Dado que la eficacia de CBDV se aproxima a
aquella del ácido valproico SAED es un claro contendiente para
utilizar un anticonvulsionante sin producir los efectos
10 secundarios que se sabe ocurren con los SAED.

Ejemplo 11

El efecto del CBDV sobre funciones motrices evaluado mediante
prueba de cilindro de rotación de aceleración lineal
15

Métodos

[00227] Cada animal recibe ya sea CBDV (100 o 200 mg/kg, $n = 10$
para cada grupo) o vehículo (2: 1: 17 Cremofor: etanol: solución
salina [$n = 12$] o solución salina [$n = 11$]) en un día
20 experimental determinado. Se separan los días experimentales de
prueba por un período de descanso de dos días para permitir la
depuración de los compuestos anteriores. El orden de la
administración del fármaco se asigna aleatoriamente utilizando un
diseño en cuadrado latino estándar.

25

[00228] 60 minutos después de la administración de CBDV o
vehículo, los animales se colocan en un cilindro de rotación de
aceleración lineal (Panlab/Harvard Apparatus, Holliston, EE.UU.)

000069

que aumenta en velocidad de 4 a 40 rpm durante un período de 300 segundos. Un protocolo de aceleración se emplea para eliminar la necesidad de la habituación al cilindro de rotación, minimizando la divergencia en los resultados obtenidos para cada animal, debido a las mejoras desproporcionadas en el rendimiento. Cada prueba termina cuando el animal cae del cilindro de rotación, con cada animal se realizan tres carreras en el cilindro de rotación de aceleración por día experimental. Se les permite a los animales una recuperación de 5 minutos entre las pruebas para prevenir la disminución inducida por fatiga en el rendimiento. La latencia promedio en segundos al caer desde el cilindro de rotación se compara entre los grupos de control de vehículo y CBDV para evaluar la función motora.

[00229] Para evaluar si hay efectos significativos sobre la función motora entre los dos tratamientos diferentes de vehículos, sometimos los datos a la prueba U de Mann-Whitney. La falta de significación en este análisis nos permitirá combinar los grupos de vehículos reduciendo así la duración de la prueba (es decir, cada rata comprometería sólo un tratamiento de vehículo el día del examen en vez de dos). Para el análisis de los efectos del CBDV sobre la función motora, los datos se someten a un ANOVA de 1 vía entre sujetos con la concentración de fármaco como el factor principal. En todos los casos, se considera a $P \leq 0.05$ como significativo.

Resultados

000070

[00230] Análisis de Tratamientos de Vehículo: Como se puede ver en la Figura 24, no hay diferencia en la latencia a caer de los animales tratados entre la solución salina y 2: 1: 17 Cremafor: etanol: solución salina ($p = 0.406$). Por lo tanto, ambos grupos
5 de vehículos se combinan para dar un solo grupo vehículo

[00231] Análisis de los efectos CBDV: Como se puede ver en la Figura 25, el CBDV no tiene efecto sobre la latencia a caer en comparación con los animales tratados con vehículo en cualquier
10 dosis ($F_{2, 40} = 1.0421$, $P = 0.253$;). Los animales tratados con vehículo se mantienen en el cilindro de rotación para un promedio de 111.6 segundos, en comparación con 86.6 segundos a 100 mg/kg de CBDV y 110.0 segundos a 200 mg/kg.

15 **Conclusión**

[00232] Estos datos muestran que el CBDV (100 y 200 mg/kg) no tiene efecto significativo sobre el control o desarrollo motor como se evalúa mediante la aceleración del cilindro de rotación.
20 El cilindro de rotación prueba el efecto de los fármacos sobre el comportamiento motor de las ratas. Se sabe que los fármacos anticonvulsivos tales como fenobarbital producen una reducción en el tiempo que los animales pueden permanecer en el cilindro de rotación, lo que demuestra los efectos secundarios conocidos de
25 estos fármacos en el control motor.

[00233] Por lo tanto, los efectos anti-convulsivos demostrados en los Ejemplos anteriores, en el modelo de pentilentetrazol DE

000071

convulsiones generalizadas y el modelo de pilocarpina DE convulsiones del lóbulo temporal, se deben a que el fitocanabinoide CBDV controla el estado de las convulsiones sin efectos secundarios motores.

5

Referencias

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

10

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

15

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

20

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.

25

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.

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

000072

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
5 healthy volunteers and epileptic patients. Pharmacology, 21, 175-
85.

DAVIS, M. I., RONESI, J. & LOVINGER, D. M. (2003) A Predominant
Role for Inhibition of the Adenylate Cyclase/Protein Kinase A
10 Pathway in ERK Activation by Cannabinoid Receptor 1 in N1 E-1 15
Neuroblastoma Cells. J.Biol. Chem., 278, 48973-48980.

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

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

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

000073

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

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

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

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

MERLIS, J. K. (1970) Proposal for an International Classification of the Epilepsies. *Epilepsia*, 11, 114-119.

NG et al. (1990) Illicit drug use and the risk of new-onset seizures, *American Journal of Epidemiology* 132: 47-57.

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.

PEREIRA, M. B., FREITAS, R. L, ASSIS, M. A., SILVA, R. F., FONTELES, M. M., FREITAS, R. M. & TAKAHASHI, R. N. (2007) Study pharmacologic of the GABAergic and glutamatergic drugs on

. 000074

seizures and status epilepticus induced by pilocarpine in adult Wistar rats. *Neurosci Lett*, 419, 253-7.

PERTWEE R. G., (2000) Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations, relevant to future drug discovery and development. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 9(7):

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 alpha-phenyl-N-tert-butyl nitron. *Brain Res*, 1009, 203-12.

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

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.

20

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.

25

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

. 000075

REIVINDICACIONES

1. El fitocanabinoide CBDV para uso en el tratamiento de convulsiones epilépticas.

5

2. El uso del fitocanabinoide CBDV en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de convulsiones epilépticas.

10 3. El fitocanabinoide o el uso del fitocanabinoide CBDV como se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el tipo de convulsión epiléptica que se va a tratar es una convulsión generalizada o una convulsión del lóbulo temporal.

15

4. El fitocanabinoide o el uso del fitocanabinoide CBDV como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el CBDV se utiliza con uno o más fitocanabinoides terapéuticamente efectivos.

20

5. El fitocanabinoide o el uso del fitocanabinoide CBDV como se reivindica en la reivindicación 4, en donde uno o más fitocanabinoides terapéuticamente efectivos es THCV.

25 6. El fitocanabinoide o el uso del fitocanabinoide CBDV como se reivindica en la reivindicación 4, en donde uno o más fitocanabinoides terapéuticamente efectivos es CBD.

000076

7. El fitocanabinoide o el uso del fitocanabinoide CBDV como se reivindica en las reivindicaciones 4 a 6, en donde uno o más fitocanabinoides terapéuticamente efectivos son THCV y CBD.
- 5 8. El fitocanabinoide o el uso del fitocanabinoide CBDV como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el CBDV está en una forma aislada.
9. El fitocanabinoide o el uso del fitocanabinoide CBDV como se
10 reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el CBDV está en la forma de una sustancia de fármaco botánica.
10. El fitocanabinoide o el uso del fitocanabinoide CBDV como se
15 reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el CBDV se utiliza en combinación con un fármaco antiepiléptico estándar.
11. El fitocanabinoide o el uso del fitocanabinoide CBDV como se
20 reivindica en la reivindicación 10 en donde el fármaco antiepiléptico estándar tiene un mecanismo de acción que actúa a través de canales de sodio o calcio, o mejora la inhibición GABAérgica, como se ejemplifica por fenobarbital.
- 25 12. El fitocanabinoide o el uso del fitocanabinoide CBDV como se reivindica en la reivindicación 11 en donde el fármaco antiepiléptico estándar tiene un mecanismo de acción que actúa a través de canales de sodio o calcio:

. 000077

- modifica corrientes de calcio neuronales transitorias o de bajo umbral, como se ejemplifica por etosuximida; o
 - reduce potenciales de descarga neuronal de alta frecuencia y acción dependiente de sodio y
- 5 adicionalmente puede mejorar los efectos GABA, como se ejemplifica por valproato.

10 13. Un extracto de planta de cannabis que comprende un componente que contiene fitocanabinoide y un componente que no contiene fitocanabinoide, en donde el componente que contiene fitocanabinoide comprende por lo menos 50% (p/p) del extracto de planta de cannabis y contiene como un fitocanabinoide principal, CBDV y como un fitocanabinoide secundario, CBD, y en donde el componente que no contiene

15 fitocanabinoide comprende una fracción de monoterpeno y una fracción de sesquiterpeno, para uso en el tratamiento de convulsiones epilépticas.

20 14. El uso de un extracto de planta de cannabis que comprende un componente que contiene fitocanabinoide y un componente que no contiene fitocanabinoide, en donde el componente que contiene fitocanabinoide comprende por lo menos 50% (p/p) del extracto de planta de cannabis y contiene como un fitocanabinoide principal, CBDV y como un fitocanabinoide

25 secundario, CBD, y en donde el componente que no contiene fitocanabinoide comprende una fracción de monoterpeno y una fracción de sesquiterpeno, en la fabricación de un

medicamento para uso en el tratamiento de convulsiones epilépticas.

15. Un extracto de planta de cannabis o el uso de un extracto de
5 planta de cannabis como se reivindica en la reivindicación
13 o 14, que comprende adicionalmente THCV.

16. Un extracto de planta de cannabis o el uso de un extracto de
10 planta de cannabis como se reivindica en cualquiera de las
reivindicaciones 13 a 15, en donde el componente que
contiene fitocanabinoide comprende 64-78% (p/p) del extracto
de planta de cannabis.

17. Un extracto de planta de cannabis o el uso de un extracto de
15 planta de cannabis como se reivindica en la reivindicación
16, que comprende 52-64% (p/p) CBDV de la fracción de
fitocanabinoide total.

18. Un extracto de planta de cannabis o el uso de un extracto de
20 planta de cannabis como se reivindica en la reivindicación
17, que comprende 22-27% (p/p) CBD de la fracción de
fitocanabinoide total.

19. Un extracto de planta de cannabis o el uso de un extracto de
25 planta de cannabis como se reivindica en la reivindicación
17, que comprende 3.9-4.7% (p/p) THCV de la fracción de
fitocanabinoide total.

20. Una formulación que comprende CBDV y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 21. Un método para el tratamiento de convulsiones epilépticas, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva del fitocanabinoide CBDV.

000000

USO DEL FITOCANABINOIDE CANABIDIVARINA (CBDV) EN EL TRATAMIENTO
DE EPILEPSIA

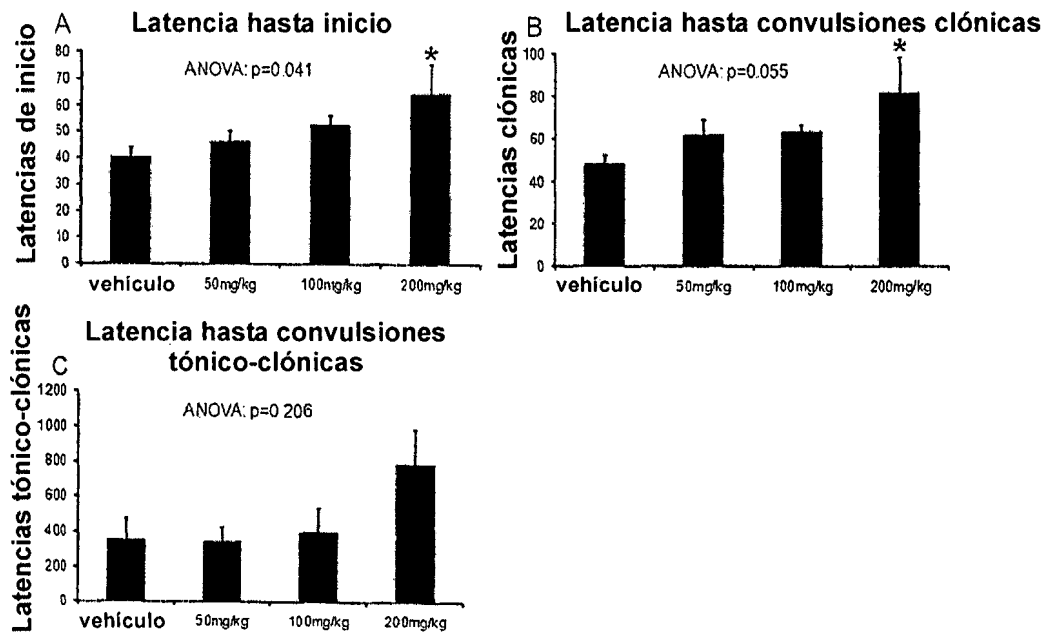
RESUMEN

5

Esta invención se relaciona con el uso del fitocanabinoide canabidivarina (CBDV) y combinaciones del fitocanabinoide CBDV con tetrahydrocanabivarina (THCV) y canabidiol (CBD) en el tratamiento de epilepsia. La invención se relaciona
10 adicionalmente con el uso del fitocanabinoide CBDV en combinación con fármacos anti-epilépticos estándar (SAEDs). Preferiblemente el SAED ES UNO de etosuximida, valproato o fenobarbital.

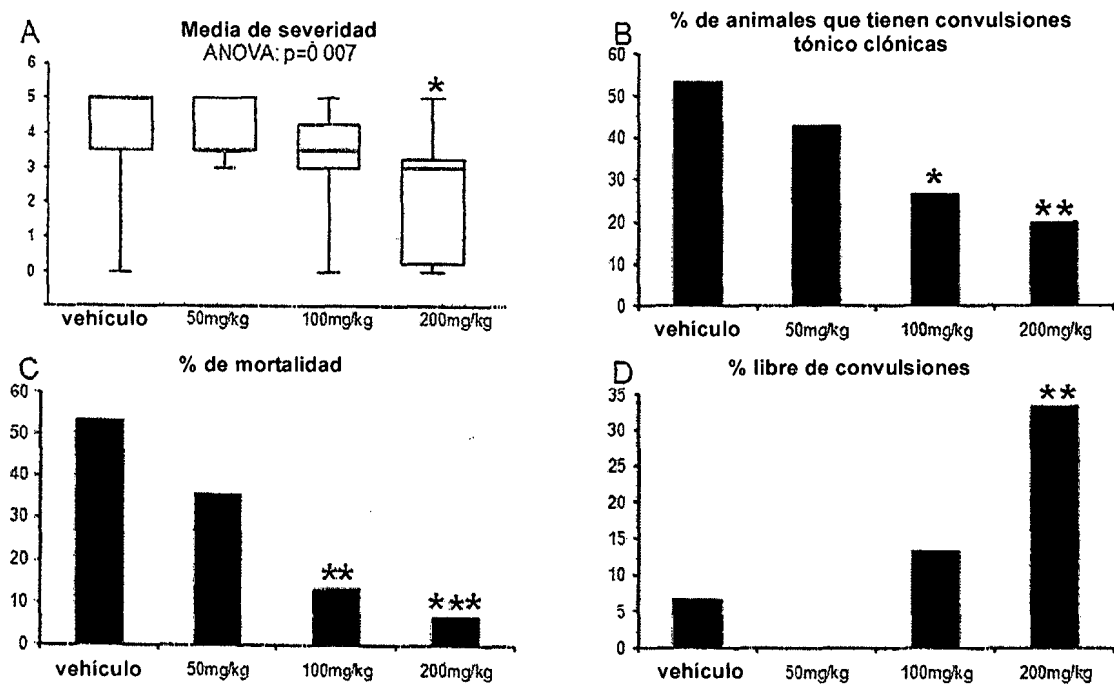
000081

Figura 1: Efecto de CBDV en el inicio y desarrollo de convulsiones inducidas por PTZ



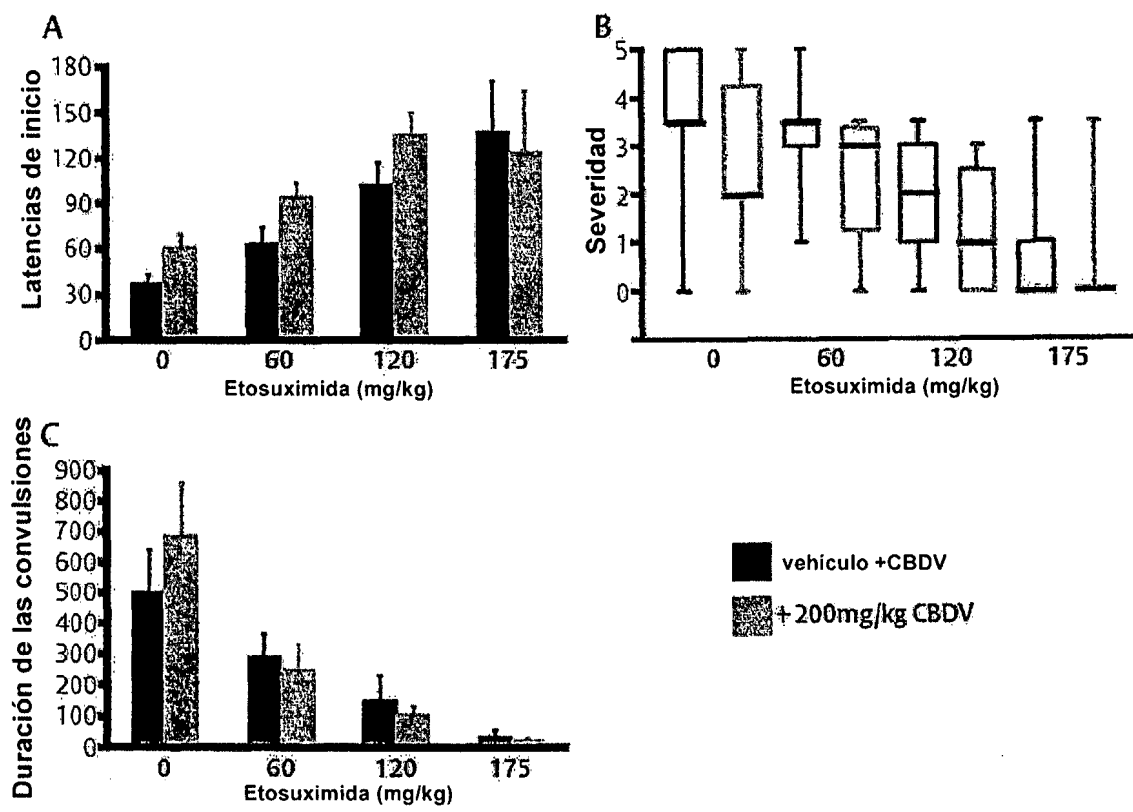
000082

Figura 2: Efectos de CBDV sobre la severidad de las convulsiones y mortalidad



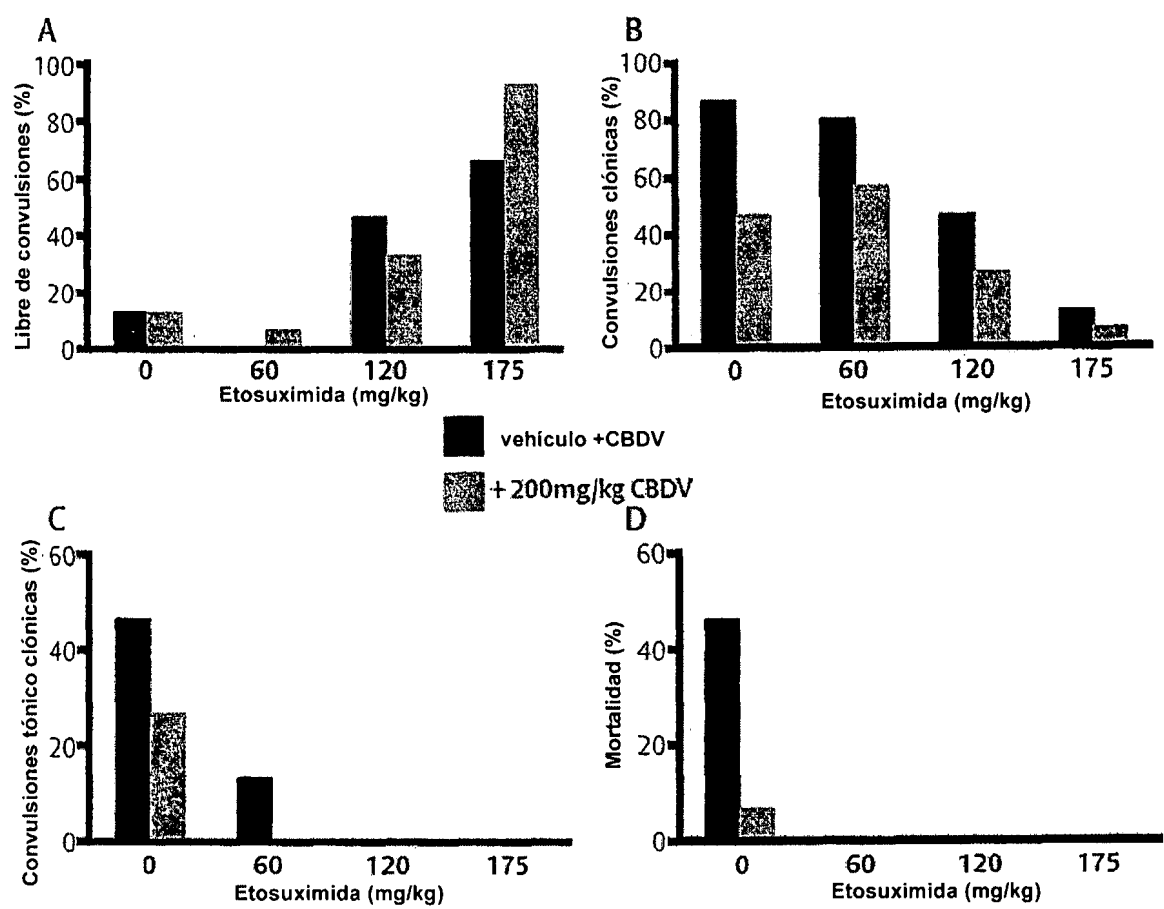
000083

Figura 3: Efecto de CBDV y etosuximida en convulsiones inducidas por PTZ



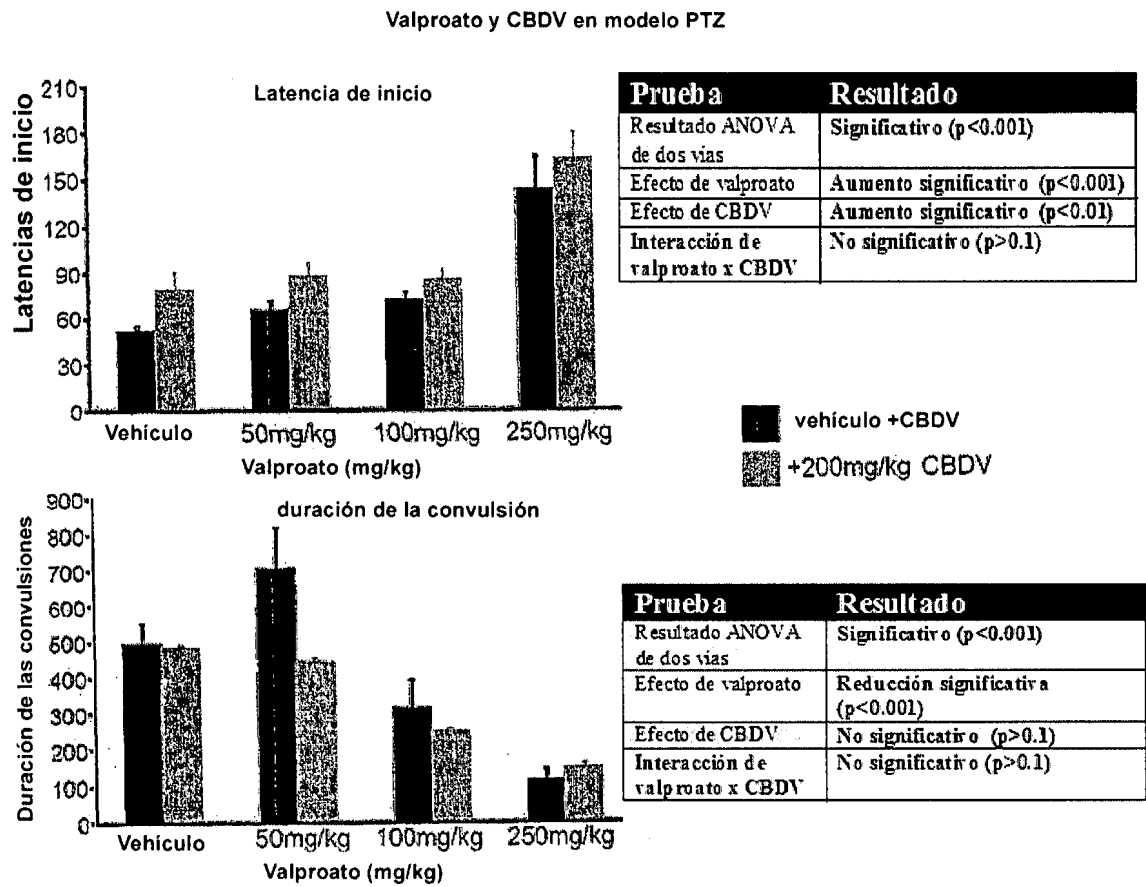
000084

Figura 4: Efecto de CBDV y etosuximida en incidencia de convulsiones y mortalidad en convulsiones inducidas por PTZ



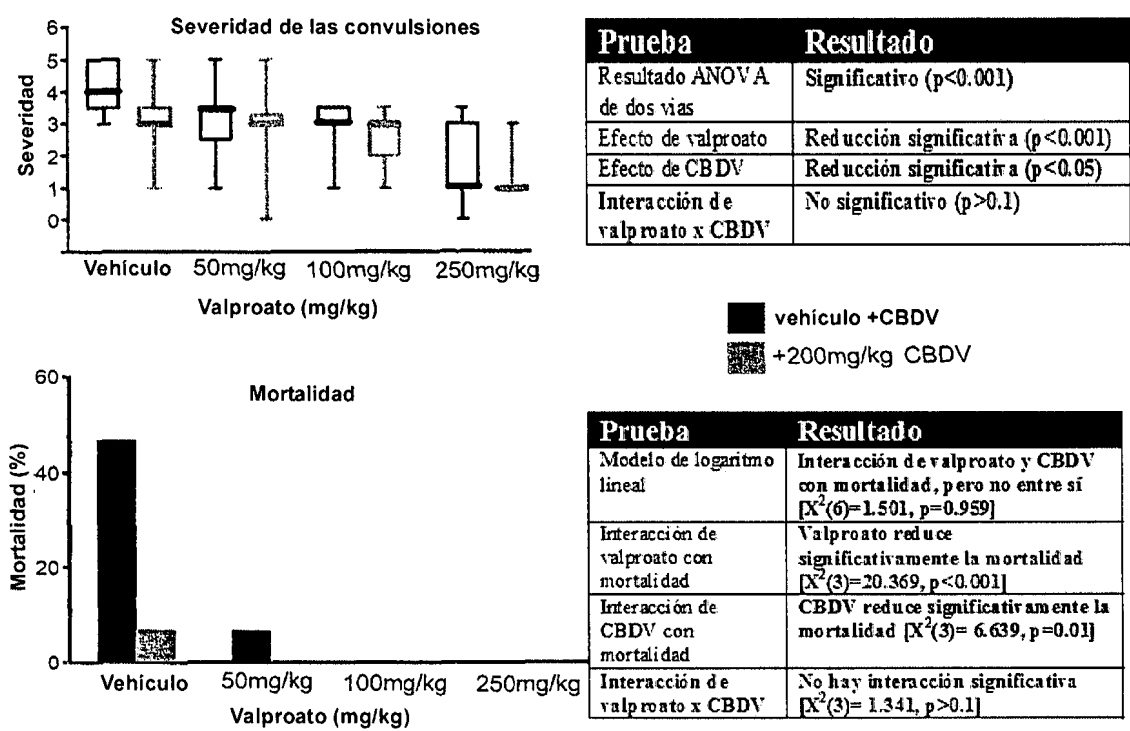
000085

Figura 5: Efecto de CBDV y valproato en convulsiones inducidas por PTZ



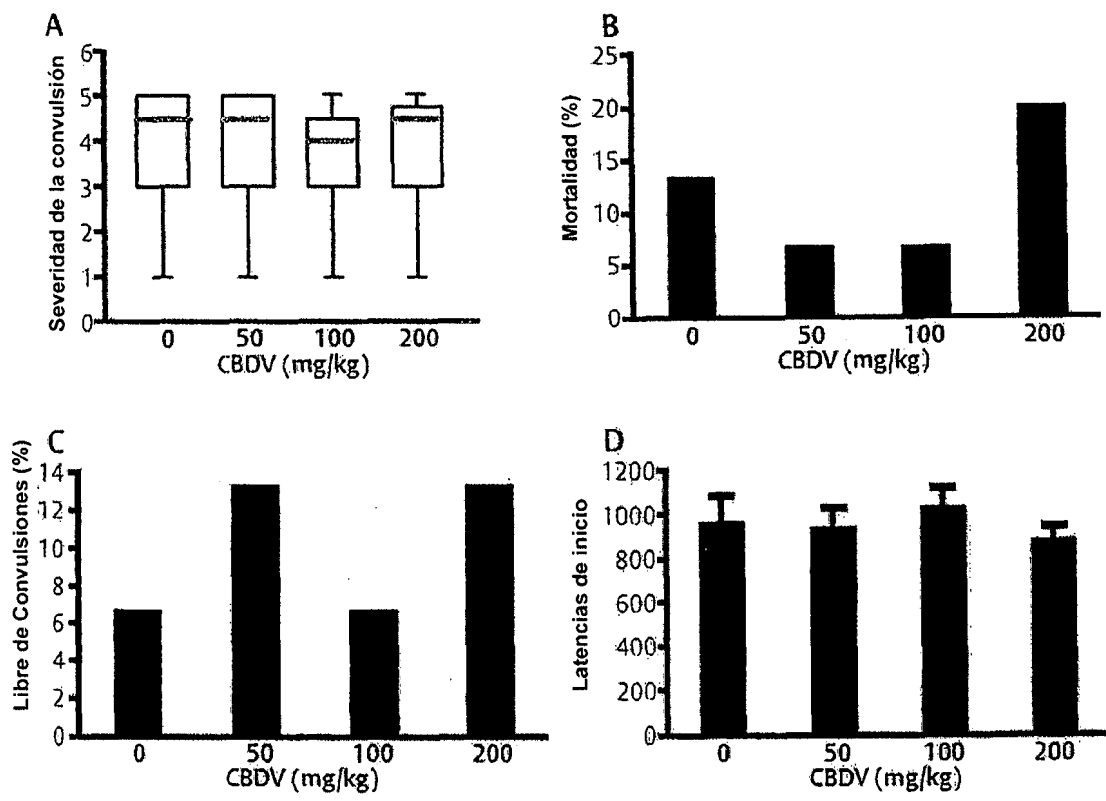
000086

Figura 6: Efecto de CBDV y valproato en severidad de convulsiones y mortalidad en convulsiones inducidas por PTZ



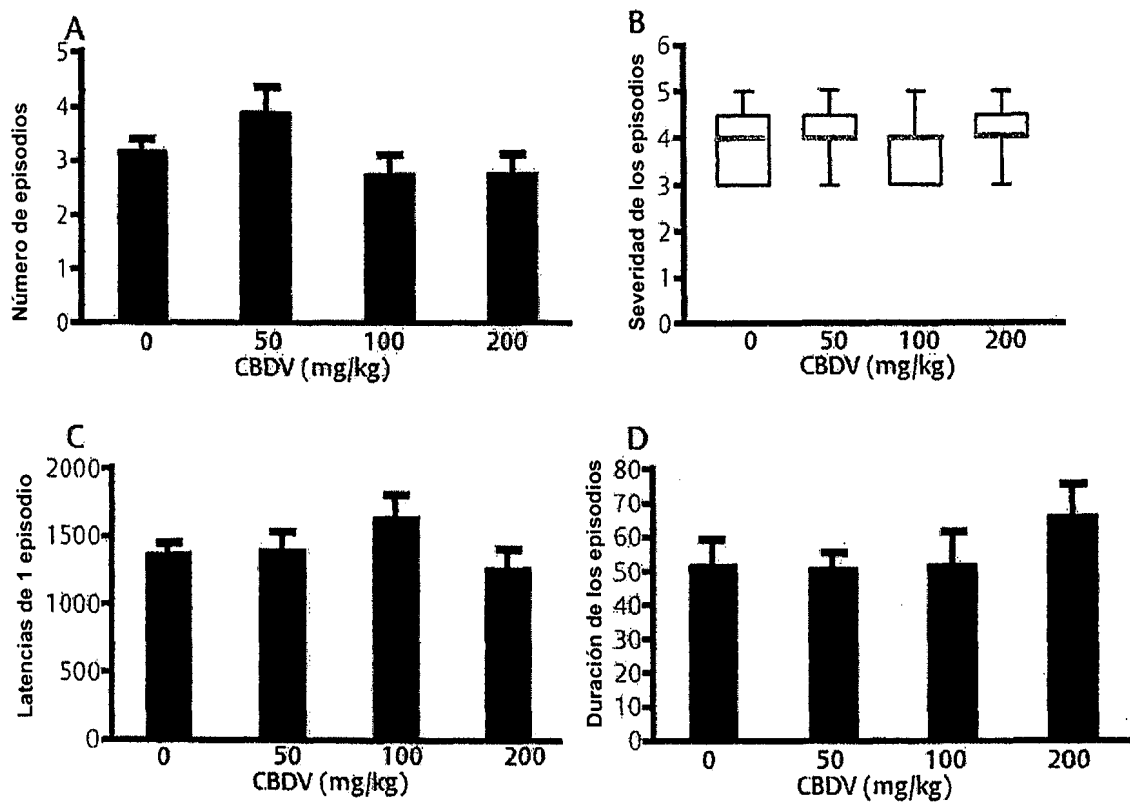
000087

Figura 7: Efecto de CBDV en convulsiones inducidas por Pilocarpina



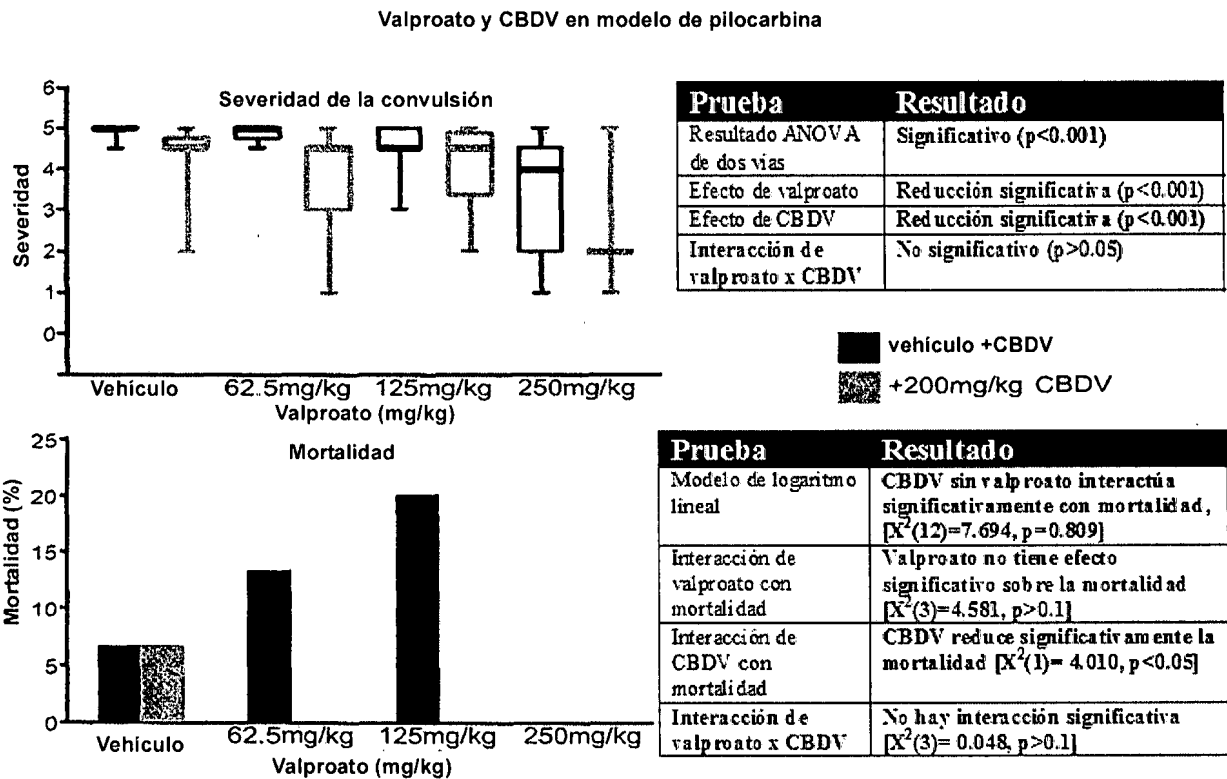
000088

Figura 8: Efecto de CBDV en episodios de convulsiones de convulsiones inducidas por Pilocarpina



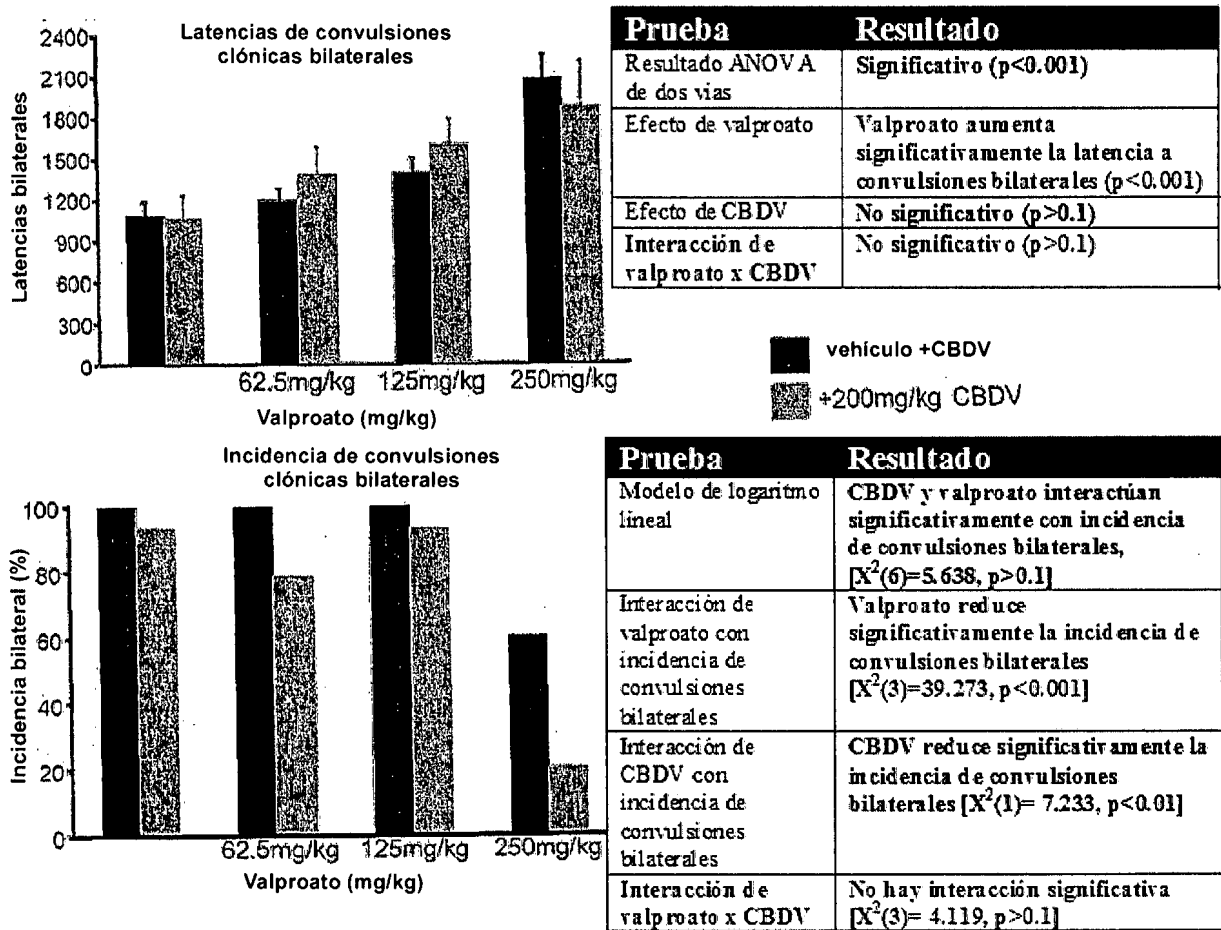
000089

Figura 9: Efecto de CBDV y valproato en convulsiones inducidas por Pilocarpina



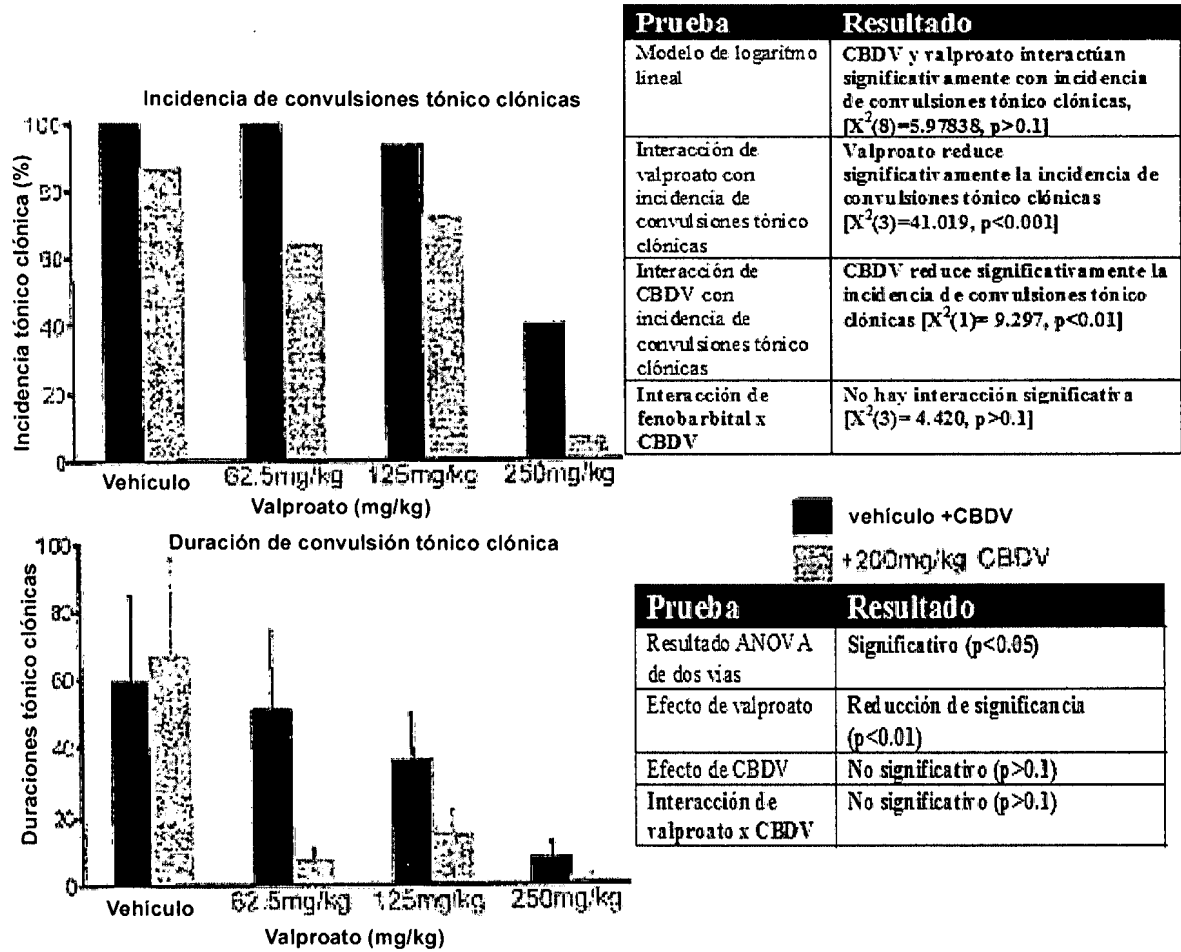
000090

Figura 10: Efecto de alta dosis de CBDV (200 mg/kg) y valproato en convulsiones inducidas por pilocarpina (incidencia y latencia bilateral)



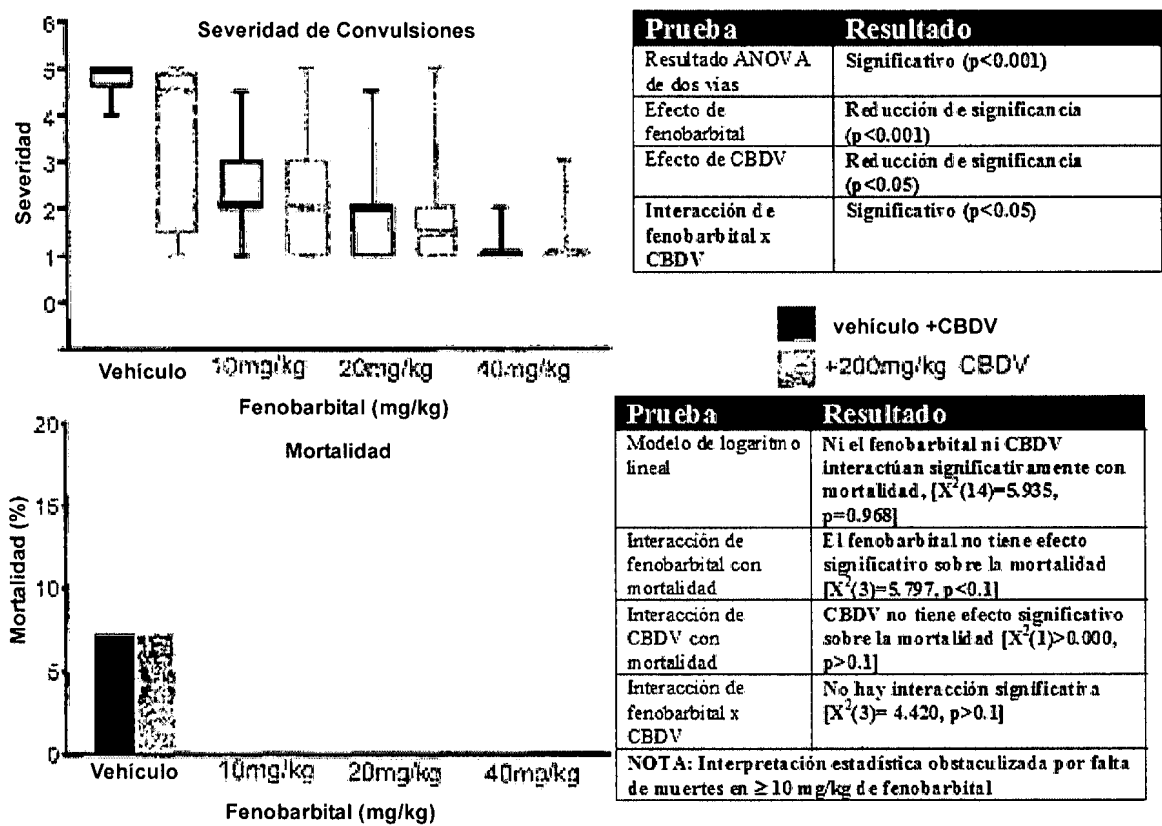
000091

Figura 11: Efecto de alta dosis de CBDV (200 mg/kg) y valproato en convulsiones inducidas por pilocarpina (incidencia tónico clónica y duración)



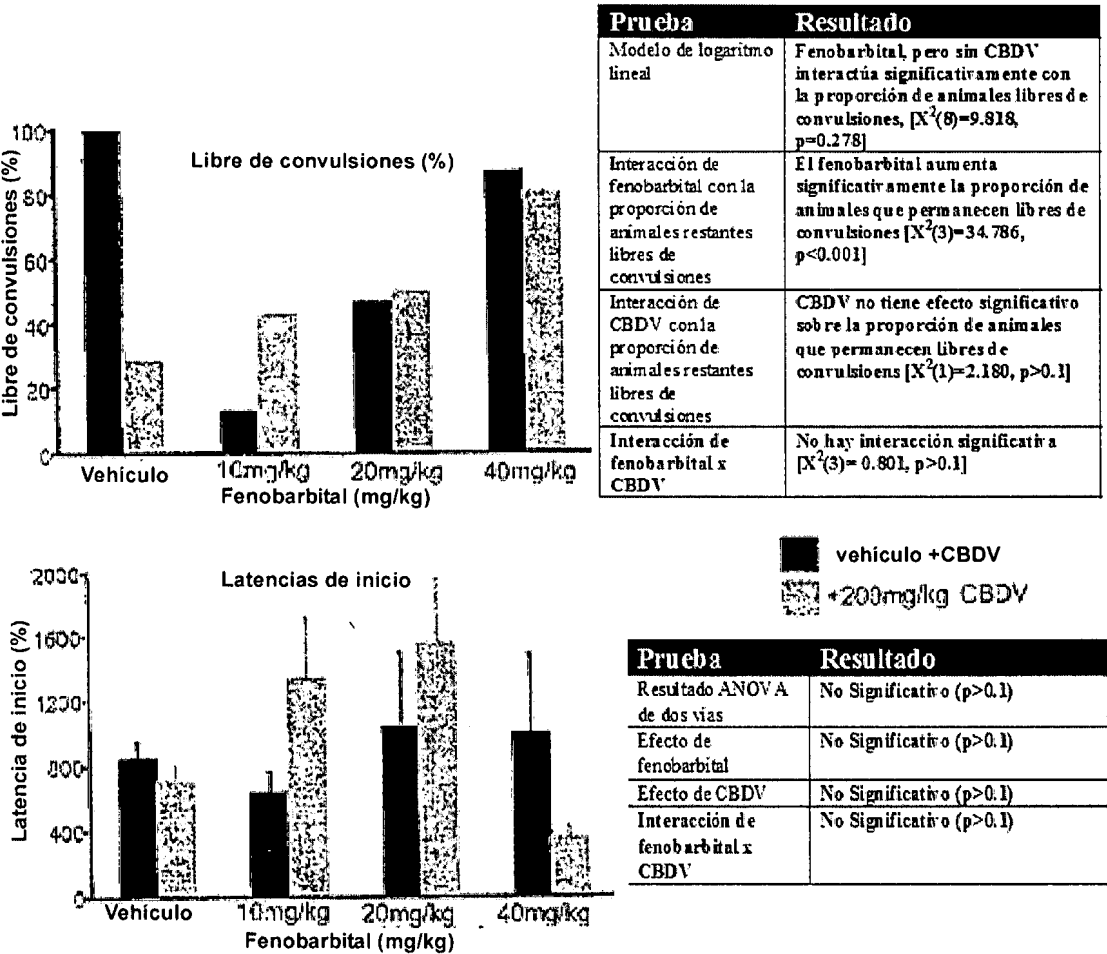
000092

Figura 12: Efecto de CBDV y fenobarbital en convulsiones inducidas por pilocarpina



000093

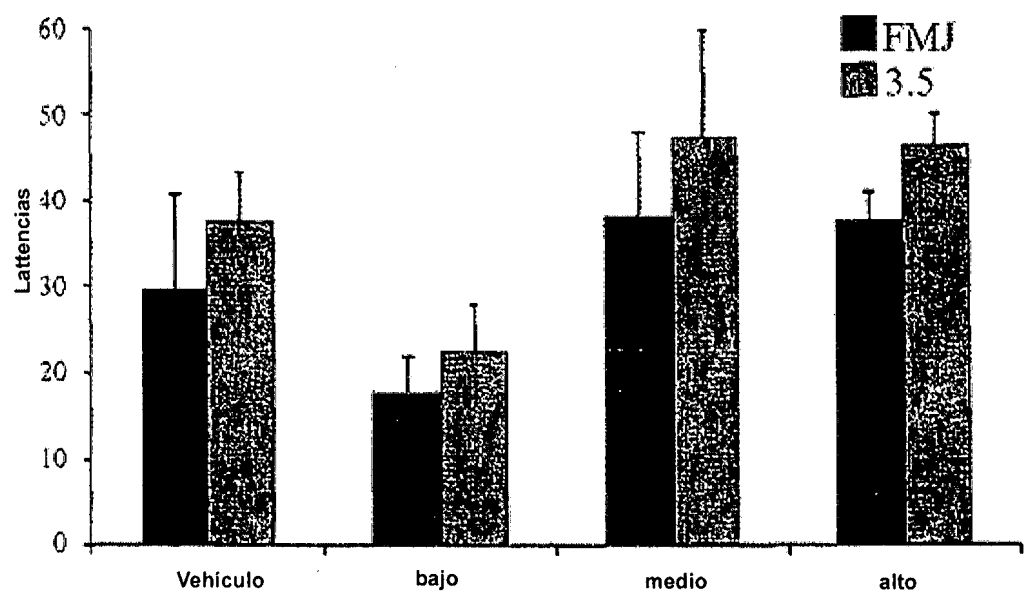
Figura 13: Efecto de CBDV y fenobarbital en convulsiones inducidas por pilocarpina



Fenobarbital (mg/kg)	vehículo + CBDV (s)	+200mg/kg CBDV (s)
Vehículo	800	700
10mg/kg	600	1400
20mg/kg	1100	1500
40mg/kg	1100	400

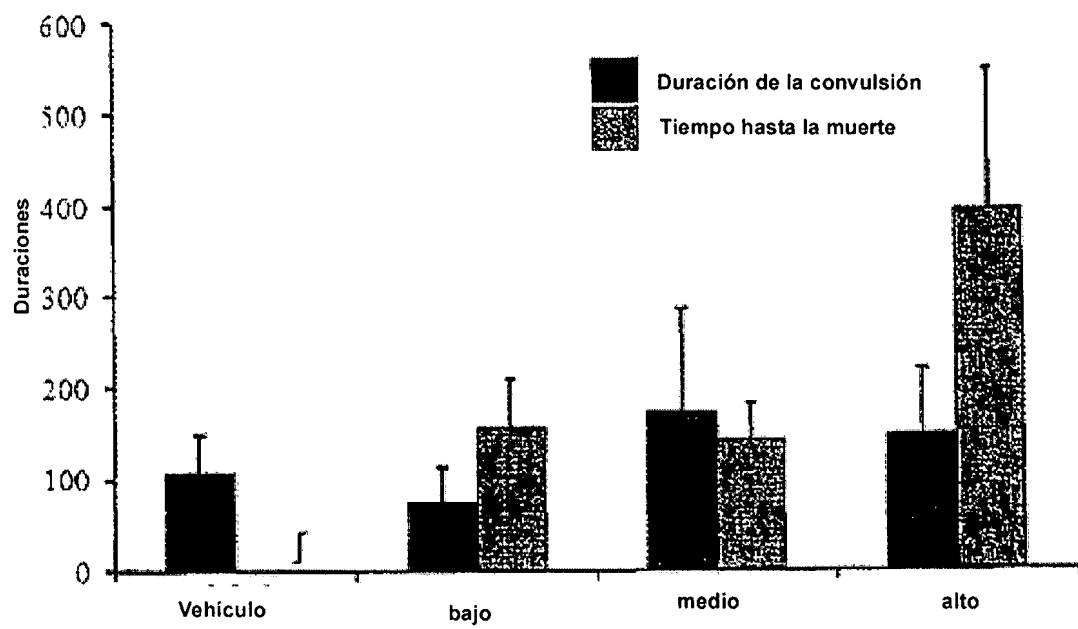
Prueba	Resultado
Resultado ANOVA de dos vías	No Significativo ($p>0.1$)
Efecto de fenobarbital	No Significativo ($p>0.1$)
Efecto de CBDV	No Significativo ($p>0.1$)
Interacción de fenobarbital x CBDV	No Significativo ($p>0.1$)

Figura 14: Efecto de THCV BDS y 70 mg/kg PTZ en latencias para severidad de convulsiones iniciales y posteriores



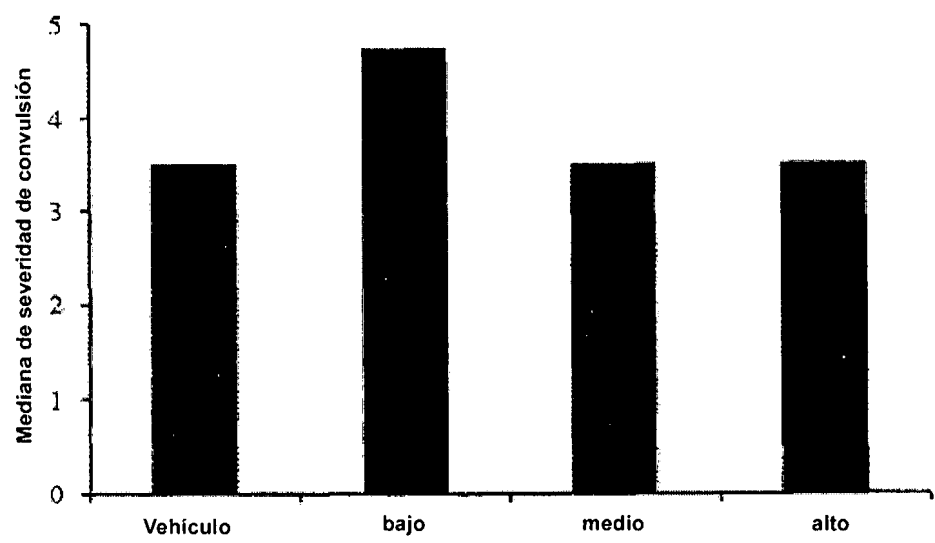
000095

Figura 15: Efecto de THCV BDS y 70 mg/kg PTZ en duración de convulsiones y tiempo hasta la muerte



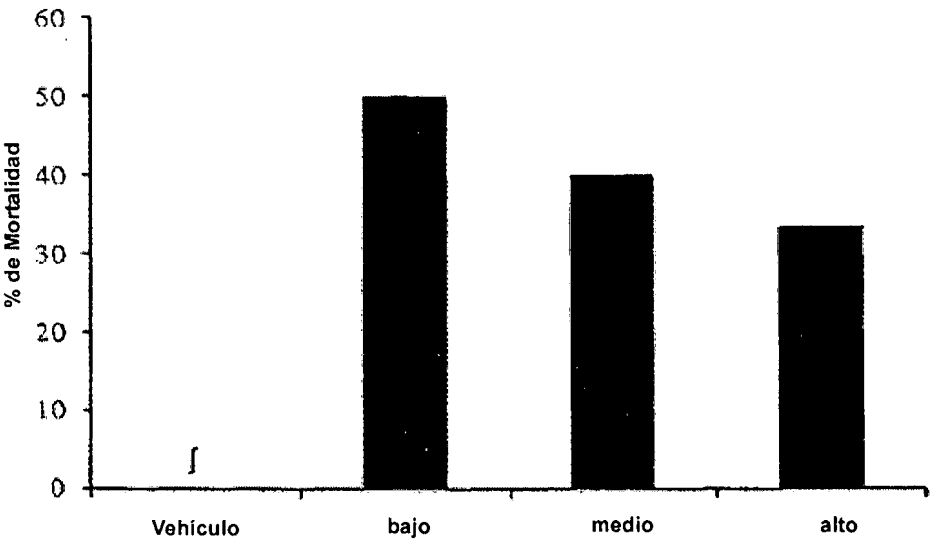
000096

Figura 16: Efecto de THCV BDS antes de 70 mg/kg de PTZ en mediana de clasificación de severidad



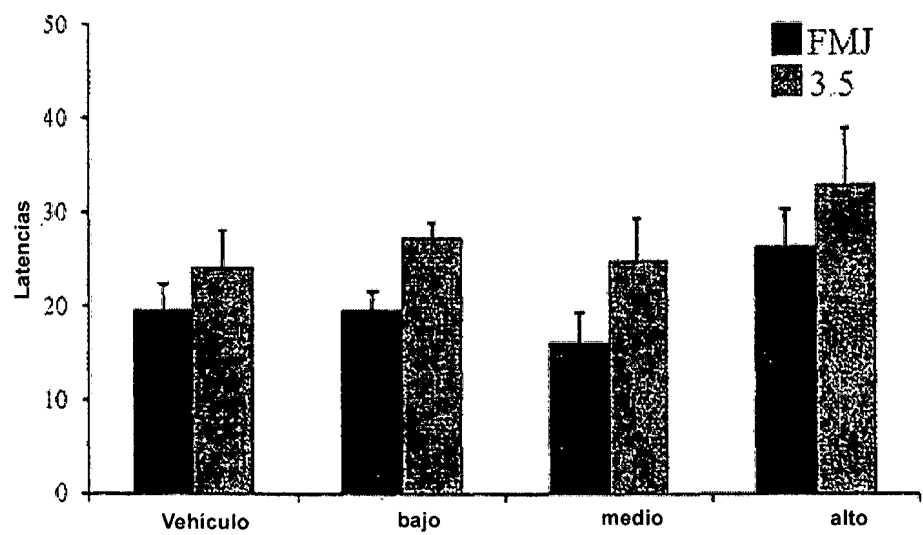
000097

Figura 17: Efecto de THCV BDS y 70 mg/kg de PTZ sobre índices de mortalidad



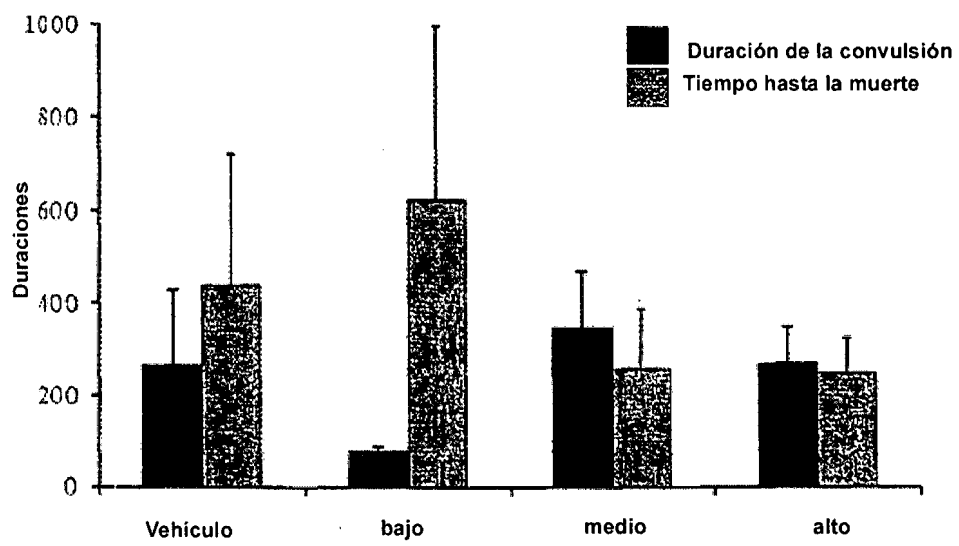
000098

Figura 18: Efecto de THCV BDS y 80 mg/kg de PTZ sobre latencias para severidades de convulsiones iniciales a posteriores



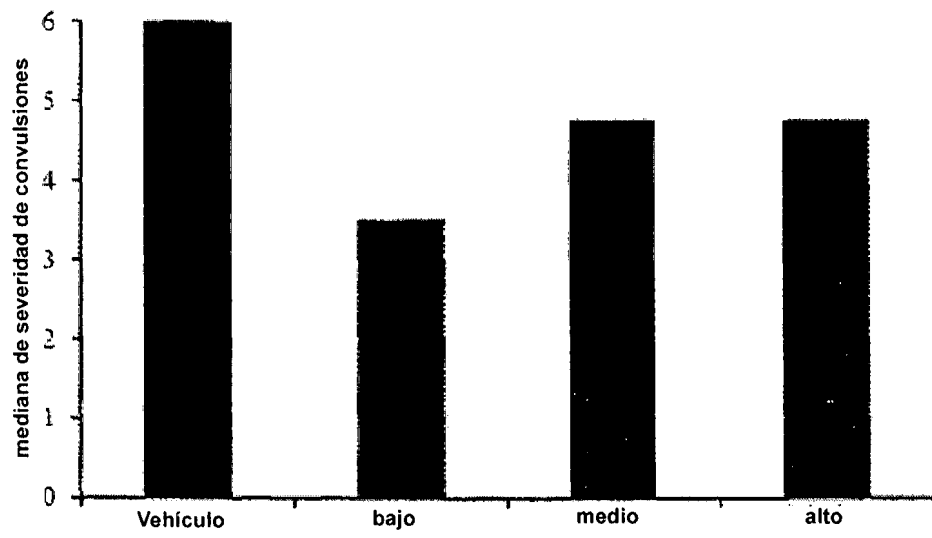
000099

Figura 19: Efecto de THCV BDS y 80 mg/kg de PTZ sobre duración de convulsiones y tiempo hasta la muerte



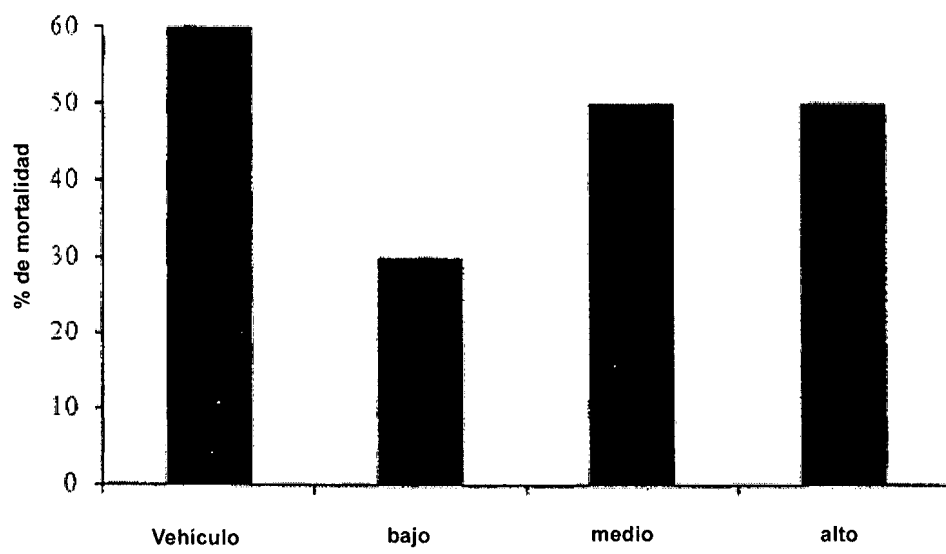
000100

Figura 20: Efecto de THCV BDS y 80 mg/kg de PTZ sobre mediana de clasificación de severidad



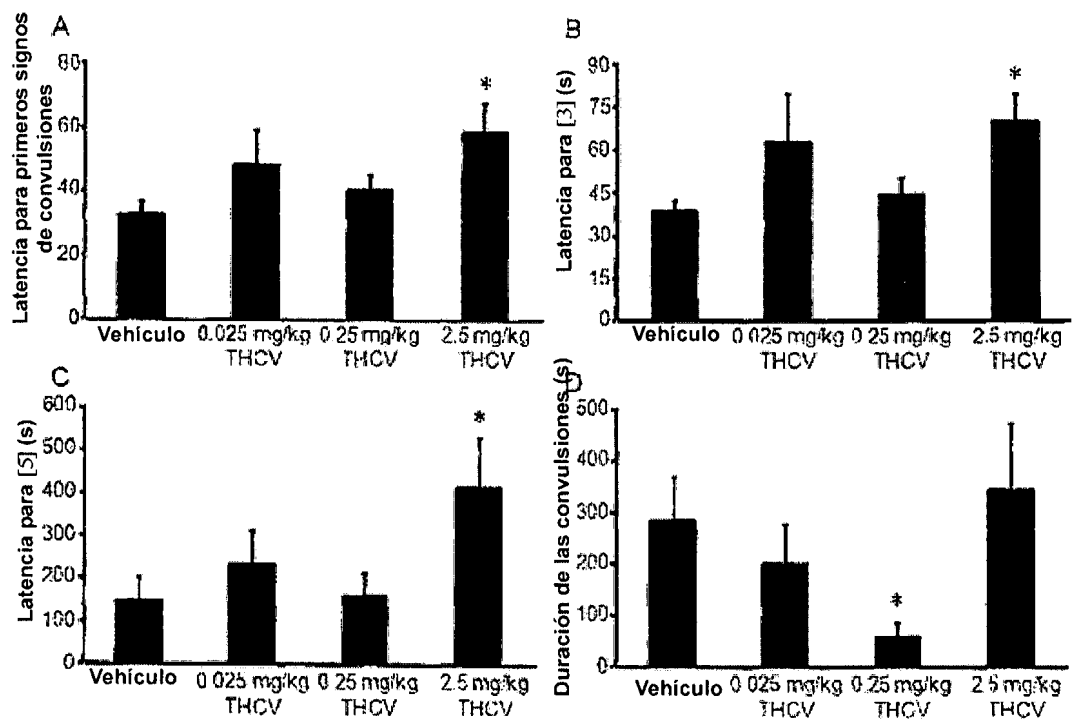
000101

Figura 21: Efectos de THCV BDS y 80 mg/kg de PTZ sobre índices de mortalidad



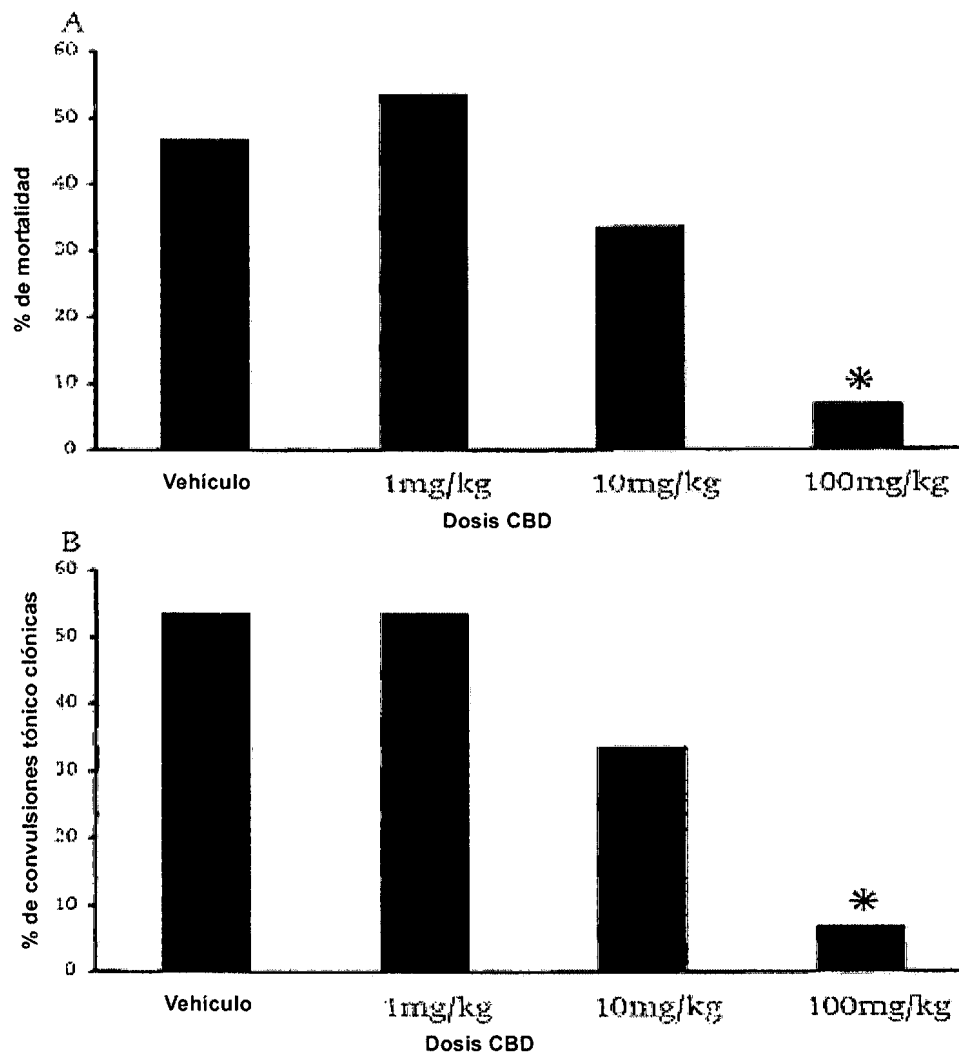
000102

Figura 22 A-D: Desarrollo y duración de convulsiones inducidas por PTZ con THCV puro

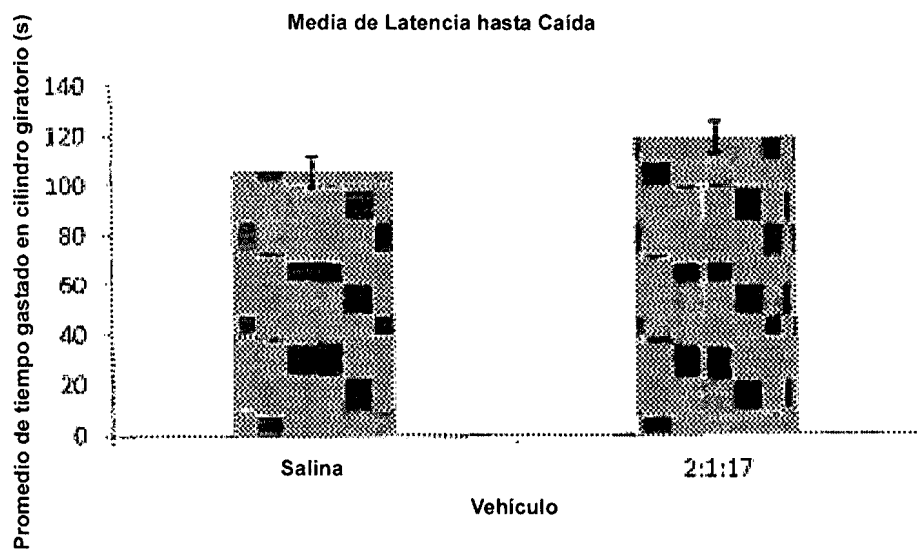


000103

Figura 23 A-B: Efecto de CBD en convulsiones inducidas por PTZ

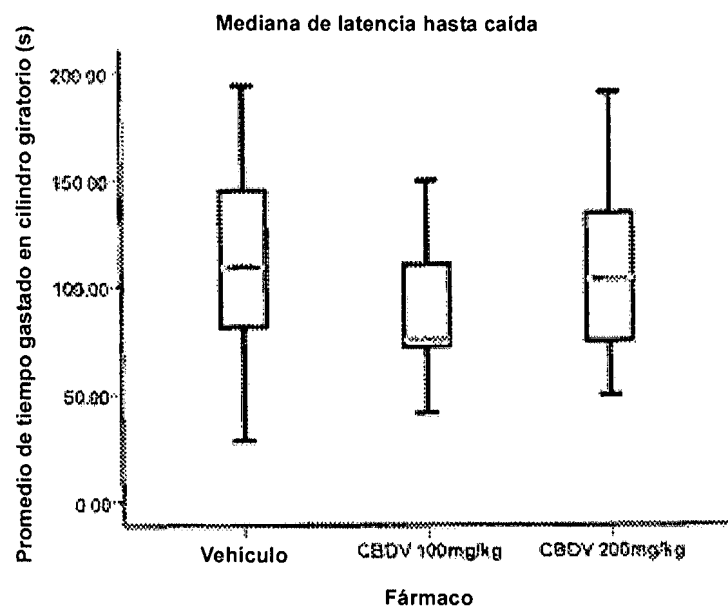


000104



000105

25/25



000106



(51) International Patent Classification:

A61K 31/05 (2006.01) A61K 36/185 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2011/050649

(22) International Filing Date:

30 March 2011 (30.03.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

1005364.3 30 March 2010 (30.03.2010) GB
1100042.9 4 January 2011 (04.01.2011) 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, Benjamin** [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). **STEPHENS, Gary** [GB/GB]; School of Pharmacy, University of Reading, Whiteknights, PO Box 226, Reading RG6 6AP (GB). **FUTAMURA, Takashi** [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD, 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

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

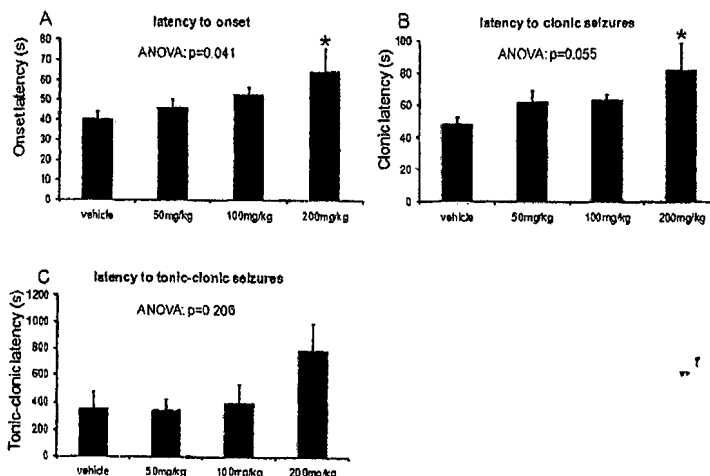
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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,

[Continued on next page]

(54) Title: USE OF THE PHYTOCANNABINOID CANNABIDIVARIN (CBDV) IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

Figure 1: Effect of CBDV on onset and development of PTZ-induced seizures.



(57) Abstract: This invention relates to the use of the phytocannabinoid cannabidivarin (CBDV) and combinations of the phytocannabinoid CBDV with tetrahydrocannabivarin (THCV) and cannabidiol (CBD) in the treatment of epilepsy. The invention further relates to the use of the phytocannabinoid CBDV in combination with standard anti-epileptic drugs (SAEDs). Preferably the SAED is one of ethosuximide, valproate or phenobarbital.

WO 2011/121351 A1



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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

Declarations under Rule 4.17:

000108

PATENT COOPERATION TREATY

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)

19.06.2012

Applicant's or agent's file reference
P130147WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB2011/050649

International filing date (day/month/year)
30.03.2011

Priority date (day/month/year)
30.03.2010

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.

000109

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



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

Authorized Officer

Cardenas, Claudette
Tel. +31 70 340-3370



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 P130147WO		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/GB2011/050649		International filing date (day/month/year) 30.03.2011		Priority date (day/month/year) 30.03.2010
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/05				
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>14</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>18</u> sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☒ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). 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		Date of completion of this report		
27.01.2012		19.06.2012 000110		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Herdemann, Matthias Telephone No. +31 70 340-2983		



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2011/050649

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) and (b))
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

1-40 as originally filed

Claims, Numbers

1-21 filed with the letter of

27-01-2012

Drawings, Sheets

1/25-25/25 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. 1-20.5
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

000111

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2011/050649

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

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>16-18</u>
	No: Claims	<u>1-15, 19-21</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-21</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

000112

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/GB2011/050649

Re Item I

The Applicant submitted amended claims with letter dated 27.01.2012. However, he did not indicate a basis for any of the multiple amendments, but merely stated that he considers that no subject-matter has been added. A second Written Opinion was based on the assumption that the Applicant could provide a basis for each amended claim.

After a 3-week extension of the time limit to respond to the second Written Opinion the Applicant submitted further claims and an accompanying letter dated 30.05.2012. According to said letter dated 30.05.2012 previous claim set is retained (Applicant's letter dated 30.05.2012, page 6, paragraph 1). The claims submitted with letter dated 30.05.2012 represent various alternatives for independent claims 1, 13 and 20 (Applicant's letter dated 30.05.2012, page 1, paragraph 1). For claim 1 6 alternative claims were submitted ("claim 1", "claim 1.1", "claim 1.2",...), for claim 13 3 different versions and for claim 20 6 different alternatives. Taking into account all possible permutations this amounts to 108 (6x3x6) different sets of independent claims. In addition, the claims submitted with letter dated 30.05.2012 are not compliant with Rules 6.1 (b) and 6.1(c) PCT.

Therefore, present preliminary examination was carried out for the set of claims submitted with letter dated 27.01.2012. In the absence of any indication in Applicant's letter dated 30.05.2012 this examination was based again on the assumption that the Applicant could provide a basis for each amended claim (Rule 70.2(a) PCT).

This further implies that no comments will be given on the additional claims submitted with letter dated 30.05.2012.

Re Item V

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

000113

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/GB2011/050649

Patentability, in particular novelty and inventive step, of claims 1-21 has been assessed on the basis of a purpose-limited product claim taking into account the alleged effects of the substance or composition.

2 Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2004/016246 A1 (GW PHARMA LTD [GB]; WHITTLE BRIAN ANTHONY [GB]) 26 February 2004 (2004-02-26)
- D2 LONG LEONORA E ET AL: "The pharmacological actions of cannabidiol", DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES, vol. 30, no. 7, 1 July 2005 (2005-07-01), pages 747-753, XP002489015, ISSN: 0377-8282, DOI: DOI:10.1358/DOF.2005.030.07.915908
- D3 WO 02/064109 A2 (GW PHARMA LTD [GB]; WHITTLE BRIAN [GB]; GUY GEOFFREY [GB]) 22 August 2002 (2002-08-22)cited in the application
- D4 VP BHATT 1 * & DP VASHISHTHA 2: "Indigenous plants in traditional healthcare system in Kedarnath valley of western Himalaya", INDIAN JOURNAL OF TRADITIONAL KNOWLEDGE, RESOURCES, NEW DELHI, NEW DELHI - INDIA, vol. 7, no. 2, 1 April 2008 (2008-04-01), pages 300-310, XP018023991, ISSN: 0972-5938
- D5 WO 2007/083098 A1 (GW PHARMA LTD [GB]; GUY GEOFFREY [GB]; PLATT BETTINA [GB]) 26 July 2007 (2007-07-26)cited in the application
- D6 WO 03/099302 A1 (TURISPHARMA S R L [IT]; BEVILACQUA MATTEO [IT]) 4 December 2003 (2003-12-04)
- D7 CZAPINSKI P ET AL: "3-17-08 Randomized 36-month comparative study of valproic acid (VPA), phenytoin (PHT), phenobarbital (PB) and carbamazepine (CBZ) efficacy in patients with newly diagnosed epilepsy with partial complex seizures", JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHING CO, AMSTERDAM, NL, vol. 150, 1 September 1997 (1997-09-01), pages S162- S163, XP027386762, ISSN: 0022-510X
[retrieved on 1997-09-01]

000114

- D8 GABOR ET AL: "Lorazepam versus phenobarbital: Candidates for drug of choice for treatment of status epilepticus",
JOURNAL OF EPILEPSY, BUTTERWORTH-HEINEMANN, STONEHAM,
MA, GB,
vol. 3, no. 1, 1 January 1990 (1990-01-01), pages 3-6, XP024412168,
ISSN: 0896-6974, DOI: DOI:10.1016/0896-6974(90)90070-F
[retrieved on 1990-01-01]
- D9 WAHLE H ET AL: "Development of tolerance to the anticonvulsant effect
of valproate but not to ethosuximide in a rat model of absence epilepsy",
EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER BV, NL,
vol. 181, no. 1-2, 31 May 1990 (1990-05-31), pages 1-8, XP025566275,
ISSN: 0014-2999, DOI: DOI:10.1016/0014-2999(90)90238-2
[retrieved on 1990-05-31]

3 Article 33(2) PCT

The present application does not meet the criteria of Article 33 (1) PCT, because the subject-matter of amended claims 1-15 and 19-21 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

3.1 General remarks relevant for the assessment of novelty :

- 3.1.1 By the wording "as an anti-convulsant" in amended claims 1, 13 and 20 present set of claims is defined by a mechanism underlying the treatment of epilepsy with the claimed compound. However, this mode of action of "CBDV" was already implicitly present when an epileptic patient was treated with the same compound. The mere discovery of a mode of action which was perhaps not disclosed, but already implicitly present in the prior art does not render a claim novel.

Such an observation is not an invention, as the technical effect obtained remains the same, i.e. the treatment of epilepsy with "CBDV". The technical effect being identical, the use is not changed by the discovery of a mechanism of action. Only if such a discovery would lead to a better technical effect, which may be put into a practical effect (e.g. another galenic composition which delivers the medicament more selectively at the required site or receptor), to a new technical effect (e.g. the possibility to treat diseases hitherto not known to be cured by that medicament) or to a new group of patients, a potential invention is made. The specification of a mechanism, in

the present case the action as anti-convulsant, following the intended therapeutic application consequently does not limit or change the character of a so-called second-medical use claim.

- 3.1.2 By the wording "for the treatment of a general seizure or a temporal lobe seizure" in claim 2 the disease of claims 2-12 to be treated with the composition of claim 1 is defined by pharmacological mechanisms underlying the disease epilepsy. This was already discussed in the first Written Opinion with regard to original claim 3. As stated earlier, present application is indeed directed to the treatment of the pathological condition epilepsy (see paragraph 1 of present description).

Therefore, any document directed to the treatment of epilepsy with the claimed compound is regarded as novelty-destroying for claim 2, as well as for respective claims 3-12.

- 3.1.3 Amended set of claims is now directed to a "therapeutically effective amount" of the claimed compound "CBDV". However, the claims do not define which amount, e.g. which range defined in mg/kg body weight, would precisely be meant. Moreover, the amount which would be required also depends on the further active ingredients to be administered in combination. For instance, the therapeutically effective amount of "CBDV" would be lower if administered in combination with e.g. "THCV".

In addition, it is to be noted that the treatment of epilepsy with the claimed compound implies that the amount to be administered is sufficient to have the desired, therapeutic effect.

In view of the Applicant's reasoning provided in his further letter (Applicant's letter dated 30.05.2012, page 2, paragraph 8 and e.g. page 3, paragraph 3) it appears that the Applicant himself admits that the term "therapeutically effective amount" might be very broad and could eventually be defined differently.

- 3.1.4 By the wording "which does not exhibit notable motor side effects" in amended claims 12, 19 and 21, the Applicant introduced a further feature which is implicit to the treatment with the claimed compound. The observation that "CBDV" did not result in motor side effects in specific tested models merely relates an inherent feature of said compound.

Like the "anti-convulsant" mode of action (see item 3.1.1), this inherent feature of a lack of negative side effects does not limit or change the character of a so-called second-medical use claim.

000116

- 3.1.5 It is further to be noted that unclear definitions cannot confer novelty to a claim.

As discussed under item VIII below, the compositions of present claims 13-15 are defined such that a distinction with regard to compositions of the prior art appears to be impossible. Therefore, any document disclosing a composition which might fall under the scope of said claims is cited against novelty of the respective claims.

Likewise, in view of the unclear term "botanical drug substance" in claim 8 any document disclosing the subject-matter of claim 1 is cited against novelty of said claim 8. Accordingly, any combination of cannabidivarin with a further cannabinol type compound or with a further anti-epileptic agent is considered as novelty destroying for claims 3 and 9-11 respectively (see also remarks made respectively under item VIII).

With regard to claims 8 and 13, it is further to be noted that the term "principle" does not represent a precise term either. The same applies accordingly to the term "secondary" in claim 13.

- 3.1.6 With regard to the comments made by the Applicant in his letter dated 27.01.2012 on page 3, items 3.1 and 3.2 the following may be noted to further explain the issues listed above :

The Applicant may maintain that they are the first to identify that "CBDV" can be used to treat epilepsy. However, even if this is the case, this still remains a discovery and does not in itself represent an invention (see item 3.1.1. above).

Furthermore, the treatment of seizure in epilepsy on the one hand and the protection of neurones on the other refer to 2 different mechanisms underlying the treatment of epilepsy. However, the technical problem, i.e. the treatment of the disease, remains identical. As also discussed previously and above under item 3.1.1, the discovery of a pharmaceutical mechanism, either an additional mechanism or the first to be identified, does not change the scope of a so-called second-medical use claim.

Consequently, the reasoning given by the Applicant in his further letter (Applicant's letter dated 30.05.2012, page 1, paragraph 4) that he was the first to identify that CBDV can be used to treat epilepsy and this would give him right to patent protection cannot be followed. Likewise, the Applicant's reference to the treatment of a specific patient group (Applicant's letter dated 30.05.2012, page 4, paragraph 2) which is not mentioned in the claims does neither change the wording nor the scope of the claims to be examined.

000117

- 3.2 D1 claims liquid compositions comprising "CBDV" and "THCV" in a weight ratio of about 9:1 for use in the treatment of inter alia epilepsy. Said composition may further comprise "CBD" and/or "THC" (D1, claims 1, 25, 45-46, 49, 62). Thus, D1 unambiguously claims said composition, as well as its use in the treatment of epilepsy. Whether or not one of the tables of D1, e.g. table 2, might allow a different teaching does not appear to be relevant for the scope of the claims of D1. Likewise, hypothetical assumptions which could have been made by a person skilled in the art at the time of the disclosure of D1 also do not alter the scope of the claims of D1. The teaching of the claims is further clearly expressed in the description (D1, page 22, passage C).

Furthermore, said document D1 discloses that the medicaments are preferably extracts from plants, most preferably a "botanical drug substance" (D1, page 9, lines 29-33). D1 further describes the preparation of extracts comprising inter alia "CBDV" (D1, example 7). For illustration reference is made to D2: As disclosed in D2, "CBD" is known for the treatment of epilepsy and may therefore be considered as a "standard anti-epileptic drug" (D2, page 749, right-hand column, last paragraph - page 750, left-hand column, paragraph 2).

In view of the reasoning provided by the Applicant in his further letter (Applicant's letter dated 30.05.2012, page 2, paragraphs 2-8 and page 2, last paragraph - page 3, paragraph 1) he is reminded that claim 62 of D1 clearly refers to the composition of claim 49 of D1. The Applicant's interpretation of a selection out of several lists, combined with a modification of the ratios actually disclosed in said claims, cannot be followed.

Therefore and in view of item 3.1, the subject-matter of amended claims 1-12 and 20-21 is not novel over D1.

- 3.3 D3 claims pharmaceutical compositions comprising "CBDV" and "THCV" in a weight ratio of about 9:1 for use in the treatment of inter alia epilepsy. Said composition may further comprise "CBD" and/or "THC" (D3, claims 46, 81-82, 85, 102). D3 also discloses that the medicaments are preferably extracts from plants, most preferably a "botanical drug substance" (D3, page 25, line 18 - page 26, line 18). D3 also describes the preparation of extracts comprising inter alia "CBDV" and pharmaceutical compositions comprising said compound (D3, examples 18-19). As disclosed in D2, "CBD" is known for the treatment of epilepsy and may therefore be considered as a "standard anti-epileptic drug" (D2, page 749, right-hand column, last paragraph - page 750, left-hand column, paragraph 2).

000118

Again, as discussed for D1, a certain teaching which might be drawn from one of the tables disclosed in D3 does not change the scope of the claims of D3 as apparently argued by the Applicant in his letter dated 27.01.2012.

In view of the reasoning provided by the Applicant in his further letter (Applicant's letter dated 30.05.2012, page 2, paragraph 9) he is reminded that the therapeutic amount of a compound in a composition depends also on the further ingredients of a composition (see 3.1.3).

Therefore and in view of item 3.1, the subject-matter of present claims 1-12 and 20-21 is not novel over D3.

- 3.4 D4 discloses the oral administration of cannabis sativa preparations for the treatment of inter alia epilepsy in traditional Indian healthcare (D4, abstract and page 302, table 1, section 1). The oral administration implies that a kind of plant extract was prepared, e.g. by contacting a broken leaf with water. This may occur either prior to the administration to the patient or at the latest directly in the patient's mouth. Cannabis sativa comprises inter alia "CBDV", "THCV" and "CBD". In addition, terpenes and sesquiterpenes are generally known components present in any plants, also in cannabis sativa. The Applicant is for instance referred to D1 (D1, page 11, lines 17-30). As the composition has been used for centuries it is also to be assumed that the amount of "CBDV" was therapeutically effective when administered with the further therapeutic agents comprised in said composition. Which of the cannabis sativa ingredients might have the desired therapeutic effect with regard to the treatment of epilepsy is not relevant for claims directed to compositions comprising certain ingredients for use in the treatment of epilepsy.

In view of the reasoning provided by the Applicant in his further letter (Applicant's letter dated 30.05.2012, page 2, paragraph 10) he is reminded again that the therapeutic amount of a compound in a composition depends also on the further ingredients of a composition (see 3.1.3).

Therefore and in view of item 3.1, the subject-matter of amended claims 13-15 and 19-21 is not novel over D4.

- 3.5 D5 claims pharmaceutical preparations comprising inter alia "CBDV" (D5, claims 1-3). D5 also claims a list of diseases including epilepsy (D5, claims 12-13). However, D5 does not disclose a "CBDV" containing formulation for use in the treatment of epilepsy. In other words, presently claimed subject-matter amounts to a selection out of 2 different lists disclosed in D5.

000119

Therefore, the subject-matter of amended set of claims may be regarded as novel over D5.

4 Article 33(3) PCT

The present application does not meet the criteria of Article 33 (1) PCT, because the subject-matter of claims 1-21, as far as novel, does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

- 4.1 Present claims 1-15 and 19-21 are not novel (see item 3 above). Therefore, the inventive step reasoning given by the Applicant in his letter dated 27.01.2012 cannot be taken into account for these claims. His arguments might be relevant for a claim directed to the treatment of epilepsy with "CBDV" which would be novel. This is not the case for amended claims 1-15 and 19-21.

The Applicant may ask to take into consideration his earlier inventive step reasoning (Applicant's letter dated 30.05.2012, page 4, paragraph 8). However, it appears that the PCT does not provide a basis for the examination of inventive step of amended claims which are still not novel over previously cited prior art.

- 4.2 As discussed earlier, the only additional feature of amended claim 16 is the concentration of "CBDV". Said concentration would apparently only be relevant as far as linked to a dosage for the composition to be administered. It is still not apparent why a specified percent value as such, in the present case 52-64% of the phytocannabinoid fraction, i.e. 52-64% (w/w) of at least 50% (w/w) of the composition, would render the subject-matter of said claim inventive. In the absence of any unexpected effect relating to an "CBDV" amount of 26-100% in the whole formulation compared to compositions comprising an amount of "CBDV" which might be slightly different (see items 3.2 - 3.5), no inventive step can be acknowledged for present claim 16.

- 4.3 Present claims 17-18 merely relate to further pharmaceutical combinations for use in the treatment of epilepsy wherein each component is separately known to possess a therapeutic activity against that same disease or condition. The use of cannabinoids in the treatment of epilepsy is disclosed inter alia in D1 and D3 (see items 3.2 and 3.3). The use of compositions comprising monoterpenes and sesquiterpenes in the treatment of epilepsy is also described in the prior art, for instance in D6 (D6, claims 1-4, 43). As discussed previously, unless combining these compounds gives rise to an unexpected

000120

technical effect, such as synergy, or overcomes a technical prejudice, no inventive effort is needed to arrive at the solution of providing this combination as a solution to the problem of finding a treatment for epilepsy.

Therefore, the subject-matter of present claims 13-19, as far as novel, does not appear to involve an inventive step in view of the combined teaching of each of the documents D1 or D3 with D6.

4.4 Likewise, the combination of compositions disclosed in D1 or D3 with another anti-epileptic drug (see e.g. D7, whole document; D8, page 3, right-hand column, paragraph 4; D9, abstract) also does not appear to involve an inventive step.

4.5 It appears that the reasoning given by the Applicant for inventive step (see item 4.1 above) might be relevant for a claim directed to a "CBDV" containing composition for use in the treatment of epilepsy as far as such a claim was unambiguously novel over the prior art, in particular over his own earlier disclosures D1 and D3 respectively.

4.6 With regard to the comments made by the Applicant in his further letter (Applicant's letter dated 30.05.2012, page 4, paragraph - page 5, paragraph 3) the following may be added :

Only after precise definition of the content of the claimed compositions an unambiguous distinction with regard to the compositions of the prior art could be made. Based on the technical features representing a difference with regard to the compositions of the prior art a problem-solution approach could be applied for each alternative composition in order to determine whether the identified features of each alternative composition would indeed involve an inventive step.

A mere reasoning based on terms such as "minor" or "secondary cannabinoid", as well as the use of various % values without any related demonstrated effect does not appear to be convincing.

Re Item VIII

1 It appears that the term "phytocannabinoid" of claim 3 does not represent a clearly defined group of compounds. Amended set of claims does not contain a more precise definition even if the description might provide a basis for such amendments.

000121

- 2 The term "standard anti-epileptic drug" in claim 9 may also be considered as unclear. According to the Applicant the term would refer to anticonvulsant drugs which have been approved for use in treating epilepsy. Thus, the scope of said claim would depend on the administrations in charge of approval of medicaments, i.e. on decisions made by the FDA, EMEA etc. Thus, the scope would change continuously.

In addition, the definitions of the compounds of claims 10 and 11 by a desired mechanism of action also do not appear to allow to clearly define the scope of said claims.

- 3 Present set of claims still refers to the term "botanical drug substance" which apparently does not represent a precise definition of a pharmacological composition. According to the description of present application the terms refers somehow to a production method.

- 4 Likewise, the wording "cannabis plant extract" also refers to a production procedure, i.e. an extraction of components from a natural source, as indicated also by the Applicant in his first letter (Applicant's letter dated 27.01.2012, page 5, paragraph 7). Thus, an attempt is made to define the composition of independent claim 13 not only by its chemical ingredients, but also by a production process, i.e. the extraction from a type of plant. Such a definition renders the scope of the purpose-limited product claim unclear. It appears to be impossible to determine which composition might fall under the scope of the so-called second medical use claims 13.

Consequently, the statement given by the Applicant in his further letter that claim 13 does not refer to any production procedure (Applicant's letter dated 30.05.2012, page 5, paragraph 6) appears to be inconsistent with his own earlier remark.

- 5 It appears that the compositions of present claims 13-15 are not clearly defined.

First, said claims do not define the further possible ingredients of the so-called "phytocannabinoid containing component". Second, terms such as "principle" or "secondary" do not appear to have a clear meaning. They may refer to the therapeutic relevance of the respective agent, their total amount in % (w/w) or to other criteria. Third, the amount of the second component, i.e. the "non-phytocannabinoid containing component" is not defined at all as additional components, e.g. a third component, are not excluded. In addition, said "non-phytocannabinoid containing component" may comprise the "monoterpene

000122

fraction" and the "sesquiterpene fraction" in minimal amounts. Moreover, said fractions themselves do not need to contain exclusively monoterpenes or sesquiterpenes respectively.

Thus, the only features which appear to be clear is the total amount of cannabidivarin of claim 16, i.e. 52-64% of at least 50% (w/w) of the "cannabis plant extract", as well as those of cannabidiol and tetrahydrocannabivarin of claims 17-18. The values for cannabidivarin correspond to an amount of 26-64% (w/w) in the "cannabis plant extract". Those for cannabidiol and tetrahydrocannabivarin correspond to 11-27% and 1.95-2.35% (w/w) respectively. Consequently, for none of these agents a precise concentration is given in claims 13-15.

- 6 The Applicant stated in his letter dated 27.01.2012 that the description would clearly define the terms objected to above. Likewise, in his further letter he also merely referred to several passages in the description (Applicant's letter dated 30.05.2012, page 5, paragraph 6). However, the Applicant preferred not to incorporate any precise definition or value into the claims, but decided to maintain the vague wording given in original set of claims. Only the acronyms "CBDV", "THCV" and "CBD" were replaced by their respective full names. Therefore, previous remarks with regard to the wording of the claims are mentioned again (see items 1-5).

000123

Printed: 18-06-2012

408REPLY

PCT/GB 2011/050 649

30-MAY-2012 10:55 FROM HGF MANCHESTER

TO EPO MUNICH

P.01/10



Harrison Goddard Foote
Patent and Trade Mark
Attorneys

European Patent Office
80298 MUNICH
Germany

30 May 2012

Your ref:
Our ref: AWE/P130147WO

By Fax: 0049 89 2399 4465 or 00 4
Sender: Andrew Wells
Pages: 10

CONFIDENTIALITY NOTICE

This fax message is copyright and its content is confidential until such time as it is legitimately placed on public record. Legal professional privilege or other legal/attorney client privilege may cover this message. If you are not the intended recipient, you should be careful to respect this confidentiality, neither passing the content on, nor taking any personal advantage of it. Please let us know immediately if you received this fax in error.

Dear Sirs

International Patent Application No PCT/GB2011/050649
Use of the phytocannabinoid cannabidiol (CBDV) in the treatment of epilepsy
GW Pharma Limited and Otsuka Pharmaceutical Co Limited

In response to the second written opinion of 9 March 2011 the Applicant offers a number of alternative independent claims, and further explanation to address what is perceived by the Applicant to be, primarily, a Novelty (and not an inventive step) objection. See numbered paragraphs 4.1 and 4.5.

Thus, with respect to Novelty, the Examiner, in paragraphs 3.2 to 3.5 comments on documents D1 to D5 with respect to the previously revised claim 1 which sought to distinguish the prior art by identifying:

- A therapeutically effective amount of CBDV for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy.

Objections were also maintained against independent claims 13 (use of an extract) – largely on grounds of clarity, and to formulation claim 20, for similar reasons to those set out with reference to claim 1.

As noted by the Examiner in paragraph 3.1.5, Applicant maintains they are the first to identify that CBDV can be used to treat epilepsy (period) and that (in Europe) patent law permits purpose-related product protection for each further new medical use.

With reference to paragraph 3.1.3 the Examiner commented that a "therapeutically effective amount" was not defined. He further commented that "the treatment of epilepsy with the claimed compound implies that the amount was sufficient to have the desired therapeutic effect" although it will be apparent that the cited documents provide no evidence that the THC/CBDV combinations referred to by analogy to the THC/CBD combinations would work.

Aberdeen Glasgow Leeds London Manchester Sheffield York

A list of the names and professional qualifications of the partners is open to inspection at the address below and also at www.hgf.com
Harrison Goddard Foote is regulated by the Intellectual Property Regulation Board
© Harrison Goddard Foote and HGF are registered trade marks

4th Floor, Merchant Exchange,
17-19 Whitworth Street West,
Manchester M1 5WG UK

Tel: +44(0) 161 247 4900
Fax: +44(0) 161 247 4801
Email: hgf-manchester@hgf.com

www.hgf.com

000124

Duration: 30.05.2012 12:49:33 - 30.05.2012 12:52:18. This page 1 of 10 was completed at 30.05.2012 12:49:52

Received at the EPO on May 30, 2012 12:52:18. Page 1 of 10

2
30 May 2012

In this regard we offer the following comments:

Section 3.2

Document D1, page 15, Table 1 teaches that CBD exhibits anti-convulsant activity. It also identified very little is known about the therapeutic benefits of CBDV.

On page 17, Table 2 (which is specific to CBD/THC formulations) it is stated that a ratioed mix of the cannabinoid CBD and THC comprising CBD:THC (in a ratio greater or equal to 95:5) could be used to target epilepsy (one of a list of at least 7 generic and specific conditions).

The Examiner also refers to a passage on page 22 c) teaching a formulation comprising BOTH CBDV and THCV in a ratio of 9:1 (a typo which should read 19:1 as per the tables).

It is submitted that this document, at best, teaches the use of either:

- CBD/THC at a ratio greater than 95:5; or
- CBDV/THCV at ratio greater than 95:5 (a list of two)

to treat a list of at least 7 indications including epilepsy (and any support is specific to the activity of CBD and THC) and not the propyl analogues which Table 1 acknowledges were little understood.

Accordingly, the Applicant strongly disagrees with the Examiner's assessment that D1 "unambiguously" claims (even) a specific composition of CBDV and THCV (weight ratio 19:1) in the treatment of epilepsy, but rather at best teaches two alternative formulations CBD/THC (with some support for therapeutic claims – Table 1) and CBDV/THCV with at least 7 possible therapeutic applications for them.

Accordingly, Applicant maintains that the previously submitted claim 1 was a novel (and inventive) selection from a teaching offering alternatives from two lists. However, with a view to expedite prosecution, a number of alternative independent claims are submitted which more specifically distinguish the claims from D1 and D3 as discussed later.

Section 3.3

The disclosure in document D3 is equivalent to that in D1. Table 3 (page 30) and Table 4 (pages 32 to 33) are equivalent to Tables 1 and 2 in D1 and the same issues apply with regard to what this document teaches.

Section 3.4

Document D4 is directed to the use of an oral administration of a water extract of *Cannabis sativa* which would likely comprise, as cannabinoids, predominantly CBD. There is no teaching that CBDV (a cannabinoid not standardly found in wild type plants) would be present at any therapeutically effective levels.

Section 3.5

It is noted that the Examiner recognises that document D5 discloses two lists and that accordingly the previous submitted claims are novel over D5. It is submitted that both D1 and D3 also disclose two alternative formulations CBD/THC (primary formulation) and CBDV/THCV (a possible alternative) in a

000125

3
30 May 2012

specific ratio of equal or greater than 95:5 (the claims contain a typographical error/ omission and read 9:1 instead of 19:1 (equivalent to 95:5) for possible use in a variety of indications. Accordingly the Examiner should also recognise a selection over D1 and D3.

Novelty of the newly submitted alternative independent claim 1's.

The current previously revised claim 1, is as noted above, considered to be novel over D1 and D3 due to the selection of specifically CBDV (from a disclosure of two formulations – one of which contains CBDV) to treat specifically epilepsy from a second list of at least seven indications when the respective disclosures only provide evidence of likely therapeutic activity for the cannabinoids THC and CBD.

All the same, a number of alternative claim 1's are put forward for the Examiners consideration.

Claim 1.1 contains a positive limitation, "wherein the CBDV is present in a therapeutically effective human dose amount of at least 8.11 mg/Kg", defining the therapeutically effective human dose based on the conversion details given in paragraph [0130] and the activity demonstrated in rats at 50mg/Kg – See Examples 4 and 7 (decreased mortality). This is consistent with the comments in 3.1.3.

Claim 1.2 specifies that the CBDV is in "pure or isolated form" (thereby distinguishing the CBDV/THCV combined formulations of D1 and D3). Basis for these terms can be found in, for example paragraphs [0039] and [0133].

Claim 1.3 specifies that the phytocannabinoid CBDV is the "lone phytocannabinoid present" and basis for the term "alone" is found in paragraph [0087].

In addition to the positive limitations offered in alternative claims 1.1 to 1.3, alternative Claim 1.4 and Claim 1.5 include disclaimers based on the fact that paragraph [0017] acknowledged WO 02/084109 (D3). Alternative Claim 1.4 includes a broad disclaimer "excluding the presence of THCV" and finds direct basis from paragraph [0017], whereas alternative Claim 1.5 is narrow referring more specifically to what is disclosed in D1 and D3, disclaiming "a formulation comprising CBDV and tetrahydrocannabivarin (THCV) in a ratio of at least 95:5". The disclaimer is believed to conform to EPO decision G2/10 and does not add matter.

Novelty of claim 13

Claim 13 already includes the limitation that the principle cannabinoid is CBDV and the secondary cannabinoid (defined in paragraph [0046] as being present in an amount of greater than 5%) is CBD. Consequently it is distinguished by the presence of a secondary cannabinoid CBD.

However, as an auxiliary request, we additionally include revised Claims 13.1 and 13.2 for the consideration of the Examiner. These claims address the clarity objections by more precisely defining the extract.

Novelty of claim 20

The formulation claims include the same limitations as set out for auxiliary claims 1.1 to 1.5 above to distinguish the formulation disclosed in D1 and D3.

000126

30-MAY-2012 10:56 FROM HGF MANCHESTER

TO EPO MUNICH

P.04/10

4
30 May 2012

General Remarks Section 3.1

For completeness the following comments are given in response to points 3.1.1 – 3.1.6:

Section 3.1.1

The wording "as an anti-convulsant" does not seek to define the invention by way of a mechanism of action. Rather we submit that the applicant has applied what they have found on the activity of CBDV which includes a better technical effect (a better side effect profile compared to SAED's), and the ability to treat patients that are refractory to many SAED's by identifying patient groups who are responders e.g. those identified in claim 2. Clearly the compound is acting via a different mechanism to the SAED's which generally act by mechanisms as outlined in claim 11 making combination treatments more effective. (See 4.2)

Section 3.1.2

See 3.1.1 above.

Section 3.1.3

Addressed – See alternative claim 1.1

Section 3.1.4

See 3.1.1 above.

Section 3.1.5

Addressed – See alternative claims 13.1 and 13.2

Section 3.1.6

Addressed – See 3 generally.

Inventive Step**Section 4.1**

In response to Section 3 above the Applicant has put forward a number of alternative Independent claims which we believe address the objections raised with reference to novelty. In view of this we ask that the Examiner also takes into account the "inventive step" reasoning set out in our response of 27 January 2012 which the Examiner acknowledges would be relevant were the Novelty objections to be overcome.

Section 4.2 and 4.3

The Applicant contends that the subject matter of claim 13, a cannabis extract rich in both CBDV and CBD (the principle and secondary cannabinoids) to the substantial exclusion of other "minor" cannabinoids – as set out in Example 6, has particular benefits as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy as exemplified by this extracts activity in Example 7.

Such an extract is different to a CBDV extract as was envisaged in documents D1 and D3. In these two documents the existence of "propyl variants" of THC and CBD were known and it was "assumed" that these variants might behave as their common pentyl equivalents, something which has now been demonstrated not to be the case.

000127

30-MAY-2012 10:57 FROM HGF MANCHESTER

TO EPO MUNICH

P.05/10

5

30 May 2012

Furthermore, it has also been shown that plants selected and grown to be rich in principle propyl cannabinoids do not have chemotypic profiles as their pentyl equivalents such that the CBDV rich *Cannabis sativa* plant, unlike its CBD rich plant does not comprise primarily CBDV (95%) and THCv (5%), as a percentage of the cannabinoids, but rather as illustrated by Example 6, comprises lesser amounts of CBDV (about 58%), CBD (about 24%) and a number of minor cannabinoids including CBCV and THCv.

This presence of a principle cannabinoid CBDV and a secondary cannabinoid CBD has clear potential benefits when it comes to the particular therapeutic indication claimed, and was not apparent from the teaching of documents D1 and D3.

Section 4.4

The Examiners argument that the combination of CBDV with a SAED is obvious is based on hindsight given that nothing was known about CBDV's activity. The combination data in Examples 3 to 5 clearly suggest the combination provides further beneficial effects and with a better profile with regard to motor side effects, something which could not have been predicted.

Section 4.5

As hinted at by the Examiner, it is submitted that based on the reasoning previously given the alternative independent claims submitted with this response are not only novel but also inventive for the reasons previously set out.

Item VIII

At this stage of the proceedings, the Applicant is keen to obtain an IPRP on the various alternative Independent claims submitted herewith and is less concerned with the sub-claims, the precise form of which will no doubt have to be modified to more precisely conform with the chosen independent claims. Therefore we have chosen not to address all of points 1 to 6 at this time.

However, with specific reference to paragraphs 4 and 5 the Examiner appears confused. Claim 13 is directed to a defined plant extract (and its use in medicine) and makes no reference to any extraction procedure. It specifies that the extract contains cannabinoids and non-cannabinoids and identifies the principle and secondary cannabinoids as CBDV and CBD (which terms are well defined in paragraphs 43-46) as well as identifying the presence of a non-cannabinoid component including monoterpenes and sesquiterpenes.

In the event the Examiner maintains his objection against the previously revised claim 13, he is asked to consider the alternative claims 13.1 and 13.2 submitted. Alternative claim 13.1 includes further limitations derived from the definition paragraphs [0043] to [0047] and is consistent with the tested BDS of Table 4.1. Alternative claim 13.2 utilises the ranges derived from paragraphs [0076] and [0079] referred to by the Examiner. It is submitted that it is the relative amounts of the principle and secondary cannabinoids which are key to the activity.

In view of the further amendments made and arguments submitted a favourable IPRP is anticipated in respect of one or more of the alternative independent claims submitted herewith.

000128

Printed: 18-06-2012

408REPLY

PCT/GB 2011/050 649

30-MAY-2012 10:57 FROM HGF MANCHESTER

TO EPO MUNICH

P.06/10

6
30 May 2012

The previous claim set is however retained.

Yours faithfully

Andrew Wells

Andrew Wells
European Patent Attorney
For and on behalf of Harrison Goddard Foote

Enclosed:
Amended alternative claims 1, 13 and 20.

000129

Current claims (in bold type) and Alternative Independent claims:

1. (Current) A therapeutically effective amount of the phytocannabinoid cannabidivarin (CBDV) for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy.

1.1 Cannabidivarin (CBDV) for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy, wherein the CBDV is present in a therapeutically effective human dose amount of at least 8.11 mg/Kg.

1.2 Cannabidivarin (CBDV) for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy, wherein the CBDV is in a pure or isolated form.

1.3 A phytocannabinoid cannabidivarin (CBDV) alone for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy.

1.4 Cannabidivarin (CBDV) for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy, wherein the CBDV is present, absent of tetrahydrocannabivarin (THCV).

1.5 Cannabidivarin (CBDV) for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy but not including a formulation comprising CBDV and tetrahydrocannabivarin (THCV) in a ratio of at least 95:5.

13. (Current) A cannabis plant extract comprising a phytocannabinoid containing component and a non-phytocannabinoid component, wherein the phytocannabinoid component comprises at least 50% (w/w) of the cannabis plant extract and contains as a principle cannabinoid cannabidivarin (CBDV) and as a secondary cannabinoid cannabidiol (CBD), and wherein the non-phytocannabinoid component comprises a monoterpene fraction and a sesquiterpene fraction, for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy.

000130

13.1 A cannabis plant extract comprising a phytocannabinoid containing component and a non-phytocannabinoid component, wherein the phytocannabinoid component comprises at

least 50% (w/w) of the total cannabis plant extract and contains as a principle cannabinoid cannabidiol (CBD), present in an amount greater than 40% (w/w) of the total extract, and as a secondary cannabinoid cannabidiol (CBD), present in an amount of greater than 10% (w/w) of the total extract, any minor cannabinoids being present in an amount of less than 5% (w/w) of the total extract, and wherein the non-phytocannabinoid component comprises monoterpenes and sesquiterpenes, for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy.

13.2 A cannabis plant extract comprising a phytocannabinoid containing component and a non-phytocannabinoid component, wherein the phytocannabinoid component comprises 64-78 % (w/w) of the cannabis plant extract and contains as a principle cannabinoid 52-64% (w/w) cannabidiol (CBD) of the total phytocannabinoids and as a secondary cannabinoid 22-27% cannabidiol (CBD) of the total phytocannabinoids, and wherein the non-phytocannabinoid component comprises a monoterpene fraction and a sesquiterpene fraction, for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy.

20. (Current) A formulation comprising a therapeutically effective amount of cannabidiol (CBD) and at least one pharmaceutically acceptable excipient for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy.

20.1 A formulation comprising a therapeutically effective amount of cannabidiol (CBD) and at least one pharmaceutically acceptable excipient for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy wherein the CBD is present in a therapeutically effective human dose amount of at least 8.11mg/Kg.

20.2 A formulation comprising a therapeutically effective amount of cannabidiol (CBD) and at least one pharmaceutically acceptable excipient for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy wherein the CBD is in a pure or isolated form.

20.3 A formulation comprising a therapeutically effective amount of a phytocannabinoid cannabidiol (CBD) alone and at least one pharmaceutically acceptable excipient for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy.

000131

Printed: 18-06-2012

CLMSPAMD

PCT/GB-2011/050 649

30-MAY-2012 10:58 FROM HGF MANCHESTER

TO EPO MUNICH

P.09/10

PCT/GB 2011/050 649 - 30-05-2012

20.4 A formulation comprising a therapeutically effective amount of cannabidiolvarin (CBDV) and at least one pharmaceutically acceptable excipient for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy wherein the CBDV is present, absent of tetrahydrocannabivarin (THCV).

20.5 A formulation comprising a therapeutically effective amount of cannabidiolvarin (CBDV) and at least one pharmaceutically acceptable excipient for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy but not including a formulation comprising CBDV and tetrahydrocannabivarin (THCV) in a ratio of at least 95:5.

000132

Printed: 18-06-2012

ISOREPLY

PCT/GB 2011/050 649

27-JAN-2012 16:08 FROM HGF MANCHESTER

TO EPO MUNICH

P.02/21

PCT/GB 2011/050 649 - 27-01-2012



Harrison Goddard Foote
Patent and Trade Mark
Attorneys

European Patent Office
80298 MUNICH
Germany

27 January 2012

Your ref:
Our ref: AWE/P130147WO

Dear Sirs

International Patent Application No PCT/GB2011/050649
Use of the phytocannabinoid cannabidiol (CBDV) in the treatment of epilepsy
GW Pharma Limited and Otsuka Pharmaceutical Co Limited

We hereby demand International Preliminary Examination of the subject application and attach Form PCT IPEA 401 in support of the demand. We additionally enclose a revised claim set to replace the claims presently on file and our arguments in response to the patentability of the claimed invention is set out below.

Novelty:

The Examiner has acknowledged that the previous claims 17 to 19 were novel.

Claim 1 has been limited to a therapeutically effective amount of the phytocannabinoid cannabidiol (CBDV) for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy and at the same time CBDV has been identified using its full name.

The Search report and written opinion referred to the following documents:

- D1 - WO 2004/016246 (GW Pharma)
- D2 - "The pharmacological actions of CBD" Drugs of the future, Prous Science Es, Vol 30, No 7 1/7/2005, pages 747-753
- D3 - WO 02/064109 (GW Pharma)
- D4 - "Indigenous plants in traditional healthcare system in Kedarnath valley of western Himalaya" Indian Journal of traditional Knowledge, Resources, New Delhi India Vol 7, No 2, 1 April 2008, pages 300-310
- D5 - WO 2007/083098 (GW Pharma)
- D6 - WO 03/099302 (Trulspharma)
- D7 - "Randomised 36 month comparative study of VPA, PHT, PB and CBZ efficacy in Patients with newly diagnosed epilepsy with partial complex seizure" Journal of neurological sciences, Elsevier scientific publishing Co, Vol 150 1/9/97 pages s162/3

Aberdeen Glasgow Leeds London Manchester Sheffield York

A list of the names and professional qualifications of the partners is open to inspection at the address below and also at www.hgf.com
Harrison Goddard Foote is regulated by the Intellectual Property Regulation Board
© Harrison Goddard Foote and HGF are registered trade marks

4th Floor, Merchant Exchange,
17-19 Whitworth Street West,
Manchester, M1 6WG, UK

Tel: +44(0) 161 247 4900
Fax: +44(0) 161 247 4901
Email: hgf-manchester@hof.com

www.hgf.com
000133

Duration: 27.01.2012 17:03:18 - 27.01.2012 17:09:06
Received at the EPO on Jan 27, 2012 17:09:06. Page 2 of 21

27-JAN-2012 16:08 FROM HGF MANCHESTER

TO EPO MUNICH

P.03/21

PCT/GB 2011/050 649 - 27-01-2012

2

27 January 2012

D8 - "Lorezapam versus phenobarbital: candidates for drug of choice for status epilepticus" Journal of Epilepsy, Butterworth-Heinemann, Vol 3, no 1, 1/1/90 Pages 3-6

D9 - "Development of tolerance to the anticonvulsant effect of valproate but not to ethosuximide in a rat model of absence epilepsy" European Journal of pharmacology, Elsevier, vol 181 no 1-2, 31/5/90 pages 1-8

The Examiner relies most upon D1, D3 and D5.

The most relevant teaching in D1 can be found in Table 2. Table 2 relates the target therapy for given cannabinoids or ratios of cannabinoids and the last section suggests a high CBD product (THC:CBD ratio less than 5:95) would be most suitable for treating epilepsy. This document also teaches that THC:CBD ratios may be substituted for THCV:CBDV ratios based on an assumption at the time, that the structural similarities between THC and THCV and CBD and CBDV would give rise to similar therapeutic activity, an assumption which was subsequently found to be invalid since the propyl analogue of THC (namely THCV) in fact has opposite effects at least with respect to the CB1 receptor. Accordingly at the time of filing the present application the person skilled in the art would not have considered the propyl analogues (including CBDV) to behave similarly to the more common pentyl cannabinoid (CBD).

Accordingly it will be apparent that the teaching with reference to Table 2 does not anticipate a claim based on the use of CBDV in the treatment of epilepsy.

With respect to CBDV document D3, is no different to D1, and the relevant teaching can be found on page 33, Table 4.

Document D2 teaches the use of CBD as an anti-convulsant something the applicant readily acknowledges. It does not however refer to the use of CBDV.

Document D4 is a very general teaching which makes reference to the use of *Cannabis sativa* L.in. to treat convulsions and epilepsy (page 3) together with a range of other indications. There is absolutely no teaching that the cannabinoid CBDV may be responsible for this activity.

Document D5 relates to the use of either high THC containing plant extracts or high CBD containing plant extractions as neuroprotectants. In other words there are two lists, one of extracts (one of which contains no CBDV), and another of indications (relating to neuro-protection). The applicant acknowledges that the CBD plant extract (but not the THC plant extract) also contains a small amount (1-2% w/w) of CBDV. Thus there is nothing to suggest to the skilled person that the CBDV present in the CBD extract, but not present in the THC extract is responsible for the neuroprotective effect. Indeed the passage on page 11 includes a list of at least 15 indications relating to neurodegenerative disease and there is nothing in this document to suggest that CBDV as opposed to THC or CBD might specifically be used in the treatment of epilepsy (or more significantly preventing convulsions). Indeed the absence of CBDV in the THC extract would in fact lead the skilled person to assume it plays no role.

000134

27-JAN-2012 16:08 FROM HGF MANCHESTER

TO EPO MUNICH

P.04/21

PCT/GB 2011/050 649 - 27-01-2012

3

27 January 2012

Accordingly it should be readily apparent that claim 1 is novel.

More specifically with reference to paragraphs 3.1 to 3.6 of the written opinion, the additional observations are made:

3.1 In order to obviate the Examiner's concern claim 1 has been amended to refer to "A therapeutically effective amount of the phytocannabinoid cannabidiol (CBDV) for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy". The applicant maintains that they are the first to identify that CBDV can be used to treat epilepsy, a term encompassing a wide spectrum of diseases characterised by hyperexcitability in the central nervous system (paragraph [0002]). Characterising the epilepsy type with reference to seizure type is therefore not only appropriate, but the norm (paragraphs [0019] to [0025]) and consequently the terms used in sub-claim 3 (new claim 2) are appropriate.

3.2 The Examiner will note that claim 1 has been limited to specify that the CBDV is present in a "therapeutically effective amount". Basis for such an amendment can be found in paragraph [0067]. Furthermore in original claim 9 the relative amount of CBDV has been included in the claim relating to a botanical drug substance. These amendments should assist in a consideration of the cited art however, for the avoidance of doubt it should be readily apparent that the mere disclosure of a cannabis extract which predominantly contains CBD but which contains a minor amount of CBDV does not anticipate the claims as amended. The cited documents fail to explicitly or inherently teach the use of CBDV to treat epilepsy let alone a therapeutically effective amount. Furthermore in treating seizure in epilepsy clearly gives rise to a different technical effect than that of seeking to protect neurones. Thus such a treatment is technically distinct from using a predominantly CBD-containing extract. The teaching that CBDV offers the claimed benefits is taught for the first time in this specification, see for example:

- Examples 2 and 4 which respectively show the efficacy of CBDV in the PTZ and pilocarpine models of epilepsy;
- Examples 3 and 5 which respectively show the combined efficacy of CBDV with standard anti-epileptic drugs in the PTZ and pilocarpine models of epilepsy;
- Example 7 which provides evidence that the CBDV botanical drug substance is an effective anti-convulsant;
- Example 10 which compare the effectiveness of CBDV against CBD in the MES model of epilepsy; and
- Example 11 which demonstrates the lack of motor side effects of CBDV in treating epilepsy.

With regard to the term "standard anti-epileptic drug" it should be readily apparent that this term refers to drugs which have been approved for use in the treatment of epilepsy, as exemplified in paragraph [0028]. CBD is not a standard anti-epileptic drug although it is a

000135

27-JAN-2012 16:09 FROM HGF MANCHESTER

TO EPO MUNICH

P.05/21

PCT/GB 2011/050 649 - 27-01-2012

4

27 January 2012

phytocannabinoid which has known anti-convulsant properties, for which see inventive step arguments.

3.3 and 3.4 We believe our opening observations on D1 and D3 addressed the specific points raised.

3.5 The link http://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_indica should demonstrate that cannabis traditionally used in India would be rich in the cannabinoid CBD. Furthermore, since the cannabinoids are highly lipophilic they are not readily extracted in water decoctions and consequently the "assumptions" made by the Examiner are not valid.

3.6 We believe our opening observations on D5 address the specific points raised.

Inventive step:

We believe that the assessment of inventive step can be demonstrated as follows:

- (i) What is the technical field of the invention? – Anticonvulsants for use in the treatment of epilepsy.
- (ii) Most promising starting point – CBD clinical trials in epilepsy from 1980's (Cunha *et al.* 1980,) as discussed in paragraph [0007] of the current application. CBD is also acknowledged to have anti-convulsant activity in D1 and D3 as a high CBD extract.
- (iii) Technical problem – 1-2% of the world's population suffer from epilepsy (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/ppmc/articles/PMC1808496/>), of these 30% are refractory to existing treatments with standard anti-epileptic drugs; there are also notable motor side effects in the existing therapies (<http://en.wikipedia.org/wiki/Epilepsy>).
- (iv) Solution – CBDV has, in this application, been clearly shown to exhibit anticonvulsant activity and has no notable motor side effects.
- (v) Was the technical problem known – Yes
- (vi) Does the claimed subject matter provide no more than an obvious solution? – No, it would not be obvious to try otherwise there would have been further work done on the use of cannabinoids in epilepsy in the past 20-30 years. In other words a technical prejudice to research into cannabinoids in epilepsy exists. At best D5 teaches that a high CBD (57-72% w/w) containing extract contains minor amounts of CBDV (1-2% w/w) with greater amounts of other cannabinoids such as CBG (0.8-6.5% w/w), CBC (3-6.5% w/w) and THC (2-6.5% w/w) might be used to provide neuro-protection. In the absence of a compelling reason to consider the use of CBDV, there was nothing to motivate the skilled person to consider CBDV.
- (vii) Was the claimed solution obvious to try? – No, as in the last 20 years there have been many anticonvulsants approved by the FDA none of which are related to cannabinoids. Indeed

000136

27-JAN-2012 16:09 FROM HGF MANCHESTER

TO EPO MUNICH

P.06/21

PCT/GB 2011/050 649 - 27-01-2012

5

27 January 2012

the finding that CBD is a CB1 inverse agonist (see paragraph [0012]) would arguably lead the skilled person away from using CBDV as an anticonvulsant as it has been shown that rimonabant is a pro-convulsant by antagonising the CB1 receptor (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/ppmc/articles/PMC1808496/>).

Referring specifically to paragraphs 4.1 to 4.4 of the written opinion we wish to point out that the teaching in D5 that a CBD containing plant extract containing 57 to 72% (w/w) CBD and 1 to 2% (w/w) CBDV exhibits neuroprotective effects making it suitable for use in treating neurodegenerative diseases (including epilepsy) fails to explicitly or inherently teach the use of CBDV to treat epilepsy let alone a therapeutically effective amount. Furthermore treating seizure in epilepsy clearly gives rise to a different technical effect than seeking to protect neurones. Thus such a treatment is technically distinct from using a predominantly CBD-containing extract to provide neuro-protection in a patient group, see <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18330004>.

Clarity:

1. The acronyms CBDV, THCV, and CBD in the claims have been amended to refer to the full name of the phytocannabinoids.

2. It is submitted that the term "phytocannabinoid" is clearly defined in the description, see paragraph [0039].

3. The term "standard anti-epileptic drug" is commonly used in the field of anticonvulsants for drugs that have been approved for use in the treatment of epilepsy, and as such is not considered unclear, see for example <http://en.wikipedia.org/wiki/Anticonvulsant>. In addition the mechanisms by which these standard anti-epileptic drugs work are the targets for the anticonvulsants to act and are generally defined as such in the field of epilepsy, see Table 1, page 5 of the specification.

4. It is submitted that the term "botanical drug substance" is clearly defined in the description, see paragraph [0041] and furthermore original claim 9 has been amended to refer to the amount of CBDV in the extract.

5. The term "cannabis plant extract" merely reflects the fact that the composition is a naturally derived extract from a cannabis plant comprising both cannabinoid and non-cannabinoid components.

6. The "phytocannabinoid containing component" is clearly defined in paragraph [0042], the "primary phytocannabinoid" is clearly defined in paragraph [0044], the "secondary phytocannabinoid" is clearly defined in paragraph [0047] and finally the "non-phytocannabinoid containing component" is clearly defined in paragraph [0049].

It is submitted that no subject matter has been added.

000137

Printed: 18-06-2012

ISOREPLY

PCT/GB 2011/050 649

27-JAN-2012 16:09 FROM HGF MANCHESTER

TO EPD MUNICH

P.07/21

PCT/GB 2011/050 649 - 27-01-2012

6
27 January 2012

In view of the amendments made and arguments submitted a favourable IPRP is anticipated.

Yours faithfully



Iain Armstrong
European Patent Attorney
For and on behalf of Harrison Goddard Foote

000138

CLAIMS

1. A therapeutically effective amount of the phytocannabinoid cannabidiol (CBDV) for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy.
2. A therapeutically effective amount of the phytocannabinoid cannabidiol (CBDV) as claimed in claim 1, for the treatment of a generalised seizure or a temporal lobe seizure.
3. A therapeutically effective amount of the phytocannabinoid cannabidiol (CBDV) as claimed in any of the preceding claims, wherein the CBDV is used with one or more other therapeutically effective phytocannabinoids.
4. A therapeutically effective amount of the phytocannabinoid cannabidiol (CBDV) as claimed in claim 3, wherein the one or more other therapeutically effective phytocannabinoids is tetrahydrocannabinol (THCV).
5. A therapeutically effective amount of the phytocannabinoid cannabidiol (CBDV) as claimed in claim 3, wherein the one or more other therapeutically effective phytocannabinoids is cannabidiol (CBD).
6. A therapeutically effective amount of the phytocannabinoid cannabidiol (CBDV) as claimed in claims 3 to 5, wherein the one or more other therapeutically effective phytocannabinoids are THCV and CBD.
7. A therapeutically effective amount of the phytocannabinoid cannabidiol (CBDV) as claimed in claim 1 or claim 2 wherein the CBDV is in an isolated form.
8. A therapeutically effective amount of the phytocannabinoid cannabidiol (CBDV) as claimed in claims 1 to 6, wherein the CBDV is in the form of a botanical drug substance in which CBDV is the principle cannabinoid.
9. A therapeutically effective amount of the phytocannabinoid cannabidiol (CBDV) as claimed in any of the preceding claims, wherein the CBDV is used in combination with a standard anti-epileptic drug.
10. A therapeutically effective amount of the phytocannabinoid cannabidiol (CBDV) as claimed in claim 9 wherein the standard anti-epileptic drug has a mechanism of action which

acts via sodium or calcium channels, or enhances GABAergic inhibition, as exemplified by phenobarbital.

11. A therapeutically effective amount of the phytocannabinoid cannabidivarin (CBDV) as claimed in claim 10 wherein the standard anti-epileptic drug has a mechanism of action which acts via sodium or calcium channels and either:

- modifies low-threshold or transient neuronal calcium currents, as exemplified by ethosuximide; or
- reduces high-frequency neuronal firing and sodium-dependent action potentials and may additionally enhance GABA effects, as exemplified by valproate.

12. A therapeutically effective amount of the phytocannabinoid cannabidivarin (CBDV) as claimed in any of the preceding claims which does not exhibit notable motor side effects.

13. A cannabis plant extract comprising a phytocannabinoid containing component and a non-phytocannabinoid containing component, wherein the phytocannabinoid containing component comprises at least 50% (w/w) of the cannabis plant extract and contains as a principle phytocannabinoid CBDV, and as a secondary phytocannabinoid CBD, and wherein the non-phytocannabinoid containing component comprises a monoterpene fraction and a sesquiterpene fraction, for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy.

14. A cannabis plant extract as claimed in claim 13, which further comprises THCv.

15. A cannabis plant extract as claimed in any of claims 13 to 14, wherein the phytocannabinoid containing component comprises 64-78% (w/w) of the cannabis plant extract.

16. A cannabis plant extract as claimed in claim 15, comprising 52-64% (w/w) CBDV of the total phytocannabinoid fraction.

17. A cannabis plant extract as claimed in claim 16, comprising 22-27% (w/w) CBD of the total phytocannabinoid fraction.

000140

Printed: 18-06-2012

CLMSPAMD

PCT/GB 2011/050 649

27-JAN-2012 16:11 FROM HGF MANCHESTER

TO EPO MUNICH

P.15/21

PCT/GB 2011/050 649 - 27-01-2012

18. A cannabis plant extract as claimed in claim 16, comprising 3.9-4.7% (w/w) THCV of the total phytocannabinoid fraction.

19. A cannabis plant extract as claimed in claims 13 to 16, which does not exhibit notable motor side effects.

20. A formulation comprising a therapeutically effective amount of CBDV and at least one pharmaceutically acceptable excipient for use as an anti-convulsant in the treatment of epilepsy.

21. A formulation comprising a therapeutically effective amount of the phytocannabinoid cannabidiol (CBDV) as claimed in claim 20 which does not exhibit notable motor side effects.

000141

REIVINDICACIONES

1. Una cantidad terapéuticamente efectiva del fitocanabinoide canabidivarina (CBDV) para uso como un anti-convulsivo en el
5 tratamiento de epilepsia.
2. Una cantidad terapéuticamente efectiva del fitocanabinoide canabidivarina (CBDV) como se reivindica en la
10 reivindicación 1, para el tratamiento de una convulsión generalizada o una convulsión del lóbulo temporal.
3. Una cantidad terapéuticamente efectiva del fitocanabinoide canbidivarina (CBDV) como se reivindica en cualquiera de las
15 reivindicaciones precedentes, en donde el CBDV se utiliza con uno o más de otros fitocanabinoides terapéuticamente efectivos.
4. Una cantidad terapéuticamente efectiva del fitocanabinoide canabidivarina (CBDV) como se reivindica en la
20 reivindicación 3, en donde uno o más de otros fitocanabinoides terapéuticamente efectivos es tetrahydrocanabivarina (THCV).
5. Una cantidad terapéuticamente efectiva del fitocanabinoide canabidivarina (CBDV) como se reivindica en la
25 reivindicación 3, en donde el uno o más de otros fitocanabinoides terapéuticamente efectivos es canabidiol (CBD).

000142

6. Una cantidad terapéuticamente efectiva del fitocanabinoide canabidiivarina (CBDV) como se reivindica en las reivindicaciones 3 a 6, en donde el uno o más de otros
5 fitocanabinoides terapéuticamente efectivos son TMCV y CBD.

7. Una cantidad terapéuticamente efectiva del fitocanabinoide canabidiivarina (CBDV) como se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 2 en donde el CBDV está en
10 la forma aislada.

8. Una cantidad terapéuticamente efectiva del fitocanabinoide canabidiivarina (CBDV) como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 6, en donde el CBDV está en la forma de
15 una sustancia de fármaco botánica en la que el CBDV es el canabinoide principal.

9. Una cantidad terapéuticamente efectiva del fitocanabinoide canabidiivarina (CBDV) como se reivindica en cualquiera de
20 las reivindicaciones precedentes, en donde el CBDV se utiliza en combinación con un fármaco antiepiléptico estándar.

10. Una cantidad terapéuticamente efectiva del fitocanabinoide canabidiivarina (CBDV) como se reivindica en la
25 reivindicación 9 en donde el fármaco anti-epiléptico estándar tiene un mecanismo de acción que actúa a través de

000143

canales de sodio o calcio, o mejora la inhibición GABAérgica, como se ejemplifica por el fenobarbital.

11. Una cantidad terapéuticamente efectiva del fitocanabinoide canabidivarina (CBDV) como se reivindica en la reivindicación 10 en donde el fármaco antiepiléptico estándar tiene un mecanismo de acción que actúa a través de canales de sodio o calcio:

- modifica corrientes de calcio neuronales transitorias o de bajo umbral, como se ejemplifica por etosuximida; o
- reduce potenciales de descarga neuronal de alta frecuencia y acción dependiente de sodio y adicionalmente puede mejorar los efectos GABA, como se ejemplifica por valproato.

12. Una cantidad terapéuticamente efectiva del fitocanabinoide canabidivarina (CBDV) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes que no exhibe efectos secundarios notables.

13. Un extracto de planta de cannabis que comprende un componente que contiene fitocanabinoide y un componente que no contiene fitocanabinoide, en donde el componente que contiene fitocanabinoide comprende por lo menos 50% (p/p) del extracto de planta de cannabis y contiene como un fitocanabinoide principal CBDV, y como un fitocanabinoide secundario CBD, y en donde el componente que no contiene fitocanabinoide comprende una fracción de monoterpeno y una

000144

fracción de sesquiterpeno, para uso como un anti-convulsivo en el tratamiento de epilepsia.

14. Un extracto de planta de cannabis como se reivindica en la
5 reivindicación 13, que comprende adicionalmente THCV.
15. Un extracto de planta de cannabis como se reivindica en
cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14, en donde el
componente que contiene fitocanabinoide comprende 64-78%
10 (p/p) del extracto de planta de cannabis.
16. Un extracto de planta de cannabis como se reivindica en la
reivindicación 15, que comprende 52-64% (p/p) de CBDV de la
fracción de fitocanabinoide total.
15
17. Un extracto de planta de cannabis como se reivindica en la
reivindicación 16, que comprende 22-27% (p/p) de CBD de la
fracción de fitocanabinoide total.
- 20 18. Un extracto de planta de cannabis como se reivindica en la
reivindicación 16, que comprende 3.9-4.7% (p/p) de THCV de
la fracción de fitocanabinoide total.
19. Un extracto de planta de cannabis como se reivindica en las
25 reivindicaciones 13 a 16, que no exhibe efectores
secundarios motrices notables.

000145

20. Una formulación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de CBDV y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para uso como anti-convulsivo en el tratamiento de epilepsia.

5

21. Una formulación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del fitocanabinoide canabidiwarina (CBDV) como se reivindica en la reivindicación 20 que no exhibe efectos secundarios notables g

000146

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 enseñanzas 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 attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at SALISBURY

on this 5th day of JANUARY of 2010

AD George
Firma / signature

Mark Lello

JOHN MARK LELLO
NOTARY PUBLIC
SALISBURY, WILTSHIRE, ENGLAND

000147

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 la) 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.

figu.

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

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

figu.

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 who it is granted must issue a certification stating 1) 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

000148

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 LIMITED, 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 y domiciliado en Reino Unido firmó el documento anterior.
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 anterior en su capacidad de Secretario de la Sociedad de la persona jurídica

000149

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 de su Majestad para Asuntos Extranjeros y del Commonwealth
8. NO. **1382012**
9. Sello/Estampilla: Oficina Extranjera y del Commonwealth, Londres
10. Firma R. Bawden

000150

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

200 FEB 10 A 10:07

Yca
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

008154

Ymena Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

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.


JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

000151

Clarke, Model & C^o
COLOMBIA

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, prórogas, 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 prórogas, 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 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 attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at

on this 7th day of September of 2010

Firma / signature

Seiji EJIMA,

Director of Intellectual Property Department

000152

34124



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。——

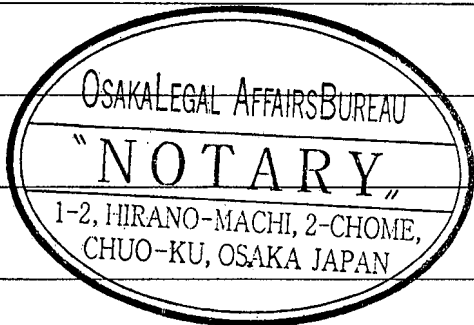
上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町
2丁目9番地に所在し日本の法律に基づいて
設立された会社であることを東京法務局発行
の証明書によって相違ないことが認められる
ものである。——

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

三枝英二 



000153



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.

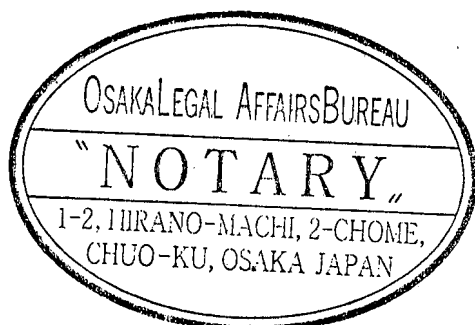
Dated on this 8th day of September, 2010

Miyotaro Tsujimoto

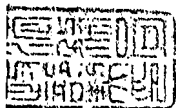
Miyotaro TSUJIMOTO

Notary

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



000154



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

Ch. Asano

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.

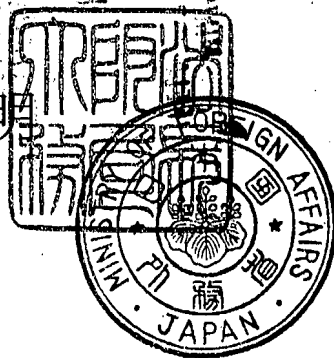
CERTIFICATE

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

Date SEP. - 9. 2010

000155

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

b 29041
LOSE T - 2003
BOYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 NOV 14 A 10:38
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japon, 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 RUIZ ULLOA

Segundo Secretario

Derechos: US\$30.00 Encargado de Funciones Consulares

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

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 (División de Servicios Consulares)"

Sello redondo: "Ministerio de Relaciones Exteriores, Japón"

000156

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 Elloa, 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 registrados ante 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: jeser1@yahoo.com

Traducción # 15-645

000157

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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

629773

Jorge Sano
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2010 NOV 12: 02

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

RECIBO LEGALIZACION

No. 1011111392726

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

000158

矢口 啓子
Keiko Yaguchi

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

641000

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

000159

矢口 啓子
Keiko Yaguchi

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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

629816
Kerko Vazquez
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. 1012310401320 2/2

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0095631

Bogotá D.C., Septiembre 17 de 2012 - 17:39:48

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	353673386	17/09/2012	19.740.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-186907-00000-0000

Fecha: 2012-10-22 15:12:37
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Folios: 161

000160

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

Septiembre 17 de 2012 - 17:39:52

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 104778	
				Bogotá D.C., Octubre 05 de 2012 - 09:21:34	
RECIBIDO DE : CLARKE MODET				NI 83.008.643	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	95110	14/09/2012		820.000.00
RECIBO DE CA	999999999	95111	14/09/2012		820.000.00
RECIBO DE CA	999999999	95140	14/09/2012		490.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO			Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
11 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES			30.000.00	330.000.00
					\$330.000.00
SON: **TRESCIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-186907- -00000-0000 Fecha: 2012-10-22 15:12:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 161 000161					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Octubre 5 de 2012 - 09:21:36					



No. 12-186907-00000-0000

Fecha: 2012-10-22 15:12:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 161

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO E

☐	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 ☐	