



No. 12-177686-00000-0000

Fecha: 2012-10-09 15:18:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 191/192

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: FITOCANABINOIDES EN EL
TRATAMIENTO DE CÁNCER.

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 31/352

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

DOMICILIO: Reino Unido y Japón.

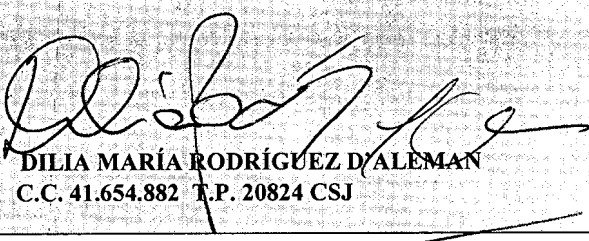
74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-177686-00000-0000 Fecha: 2012-10-09 15:18:57 Tra. 11 PATENTEIYII Act. 411 PRESENTACION Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Eve: 379 FASENACIONALII Folios: 191 licación
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
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/GB2011/050487 Fecha 11 de Marzo de 2011			
Publicación Internacional No. WO 2011/110866 A1 Fecha 15 de Septiembre de 2011			
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
FITOCANABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 31/352		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
GW PHARMA LIMITED y OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LIMITED			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: Porton Down Science Park Salisbury, y No. TELÉFONO:			
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome Chiyoda-ku ,			
LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Reino Unido y Japón			
CIUDAD: Wiltshire SP4 0JQ y Tokyo 101-8535,			
PAÍS DE RESIDENCIA: Reino Unido y Japón			
7	INVENTOR (ES) VER HOJA ANEXA INFORMACION COMPLEMENTARIA		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		CIUDAD	DIRECCIÓN
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	
PAÍS	Colombia	ELECTRÓNICO	notificaciones@clarkemodet.com.co.
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
Gran Bretaña		GB	1004137.4
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2010/03/12

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. <table><tr><td>Micro, pequeñas y medianas empresas</td><td>☐</td></tr><tr><td>Universidades públicas o privadas</td><td>☐</td></tr><tr><td>Entidades sin ánimo de lucro</td><td>☐</td></tr></table>				Micro, pequeñas y medianas empresas	☐	Universidades públicas o privadas	☐	Entidades sin ánimo de lucro	☐
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	N° 12-95630// 12-104777	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 1. ☒ Descripción N° de folios: 93 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 67 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 12 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ 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.							

ANEXO INVENTORES

- 1.) **PAROLARO, Daniela**
(University of Insubria Via Ravasi 2 I-21100 Varese, Italia);
- 2.) **MASSI, Paola**
(University of Milan Via Festa del Perdono 7 I-20122 Milan, Italia);
- 3.) **IZZO, Angelo Antonio**
(The University of Naples Federico II Corso Umberto I I-80138 Naples, Italia);
- 4.) **BORELLI, Francesca**
(The University of Naples Federico II Corso Umberto I I-80138 Naples, Italia);
- 5.) **AVIELLO, Gabriella**
(The University of Naples Federico II Corso Umberto I I-80138 Naples, Italia);
- 6.) **DI MARZO, Vincenzo**
(Institute of Biomolecular Chemistry, National Research Council of Italy Via Campi Flegrei, 34 I-80078 Pozzuoli, Italia);
- 7.) **DE PETROCELLIS, Luciano**
(Institute of Cybernetics, National Research Council of Italy Via Campi Flegrei 34 I-80078 Pozzuoli, Italia);
- 8.) **MORIELLO, Aniello Schiano**
(Institute of Cybernetics, National Research Council of Italy Via Campi Flegrei 34 I-80078 Pozzuoli, Italia);
- 9.) **LIGRESTI, Alessia**
(Institute of Biomolecular Chemistry, National Research Council of Italy Via Campi Flegrei, 34 I-80078 Pozzuoli, Italia);
- 10.) **ROSS, Ruth Alexandra**
(The University of Aberdeen King's College Regent Walk Aberdeen AB24 3FX, Gran Bretaña);
- 11.) **FORD, Lesley Ann**
(The University of Aberdeen King's College Regent Walk Aberdeen AB24 3FX, Gran Bretaña);
- 12.) **ANAVI-GOFFER, Sharon**
(The University of Aberdeen King's College Regent Walk Aberdeen AB24 3FX, Gran Bretaña);

000002

13.)

GUZMAN, Manuel

(Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I Facultad de Biología Universidad Complutense de Madrid Calle José Antonio Novais 2 E-28040 Madrid, España);

14.)

VELASCO, Guillermo

(Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I Facultad de Biología Universidad Complutense de Madrid Calle José Antonio Novais 2 E-28040 Madrid, España);

15.)

LORENTE, Mar

(Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I Facultad de Biología Universidad Complutense de Madrid Calle José Antonio Novais 2 E-28040 Madrid, España);

16.)

TORRES, Sofia

(Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I Facultad de Biología Universidad Complutense de Madrid Calle José Antonio Novais 2 E-28040 Madrid, España);

17.)

KIKUCHI, Tetsuro

(Otsuka Pharmaceutical Co., Limited 1-7-1, Doshomachi Chuo-ku Osaka-shi Osaka 5410045, Japon);

18.)

GUY, Geoffrey

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

19.)

STOTT, Colin

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

20.)

WRIGHT, Stephen

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

21.)

SUTTON, Alan

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

22.)

POTTER, David

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

23.)

DE MEIJER, Etienne

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

000003

FITOCANABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

[0001] Esta invención se relaciona con el uso de fitocannabinoides, ya sea en una forma aislada o en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS), como un profiláctico o en el tratamiento de cáncer. Normalmente el cáncer que se va a tratar es un cáncer de: próstata, mama, piel, glioma, colon, pulmón o una metástasis en huesos o ganglios. Se pueden utilizar fitocannabinoides en combinación con otros tratamientos de cáncer.

ANTECEDENTES

[0002] El cáncer es una clase de enfermedad que se produce porque las células se immortalizan; hacen caso omiso a las señales habituales de desactivar el crecimiento que es una función normal de la remodelación en el cuerpo que requiera que las células mueran en el momento justo. La apoptosis, o muerte celular programada, puede llegar a ser defectuosa y cuando esto sucede puede tener lugar la transformación maligna. Las células immortalizadas crecen más allá de sus límites normales e invaden los tejidos adyacentes. Las células neoplásicas también pueden hacer metástasis y propagarse a otras ubicaciones en el cuerpo a través del torrente sanguíneo o sistema linfático. Las células de cáncer a menudo forman una masa conocida como tumor.

[0003] Existen aproximadamente 200 diferentes tipos de cáncer; los cánceres pueden iniciar en cualquier tipo de tejido del cuerpo aunque muchos cánceres harán metástasis en los otros

000004

tejidos del cuerpo. Subsisten muchas causas diferentes para el cáncer y estas incluyen; carcinógenos, edad, mutaciones genéticas, problemas del sistema inmune, dieta, peso, estilo de vida, factores ambientales tales como polución, algunos virus por ejemplo el virus de papiloma humano (HPV) que está implicado en el cáncer de cuello uterino y también se sabe que algunas infecciones bacterianas provocan cánceres.

[0004] Existen muchas opciones de tratamiento diferentes para el cáncer y el tratamiento buscado a menudo se determina por el tipo y etapa del cáncer. Las opciones de tratamiento incluyen; tratamiento quimioterapéutico con fármaco, tratamiento hormonal con fármaco, radioterapia, cirugía, terapias complementarias y combinaciones de los mismos.

[0005] El cáncer de próstata es el tipo más común de cáncer en el hombre y representa el 24% de todos los cánceres de en el hombre en el Reino Unido. En el 2006 hubo más de 35,000 nuevos casos diagnosticados de cáncer de próstata solo en el Reino Unido.

[0006] La próstata es una glándula en el sistema reproductor masculino y los síntomas de cáncer en la próstata pueden incluir dolor, dificultad para orinar, problemas con las relaciones sexuales y disfunción eréctil. El cáncer de próstata puede hacer metástasis a los huesos y/o ganglios linfáticos. Las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata incluyen cirugía, terapia de radiación, quimioterapia y tratamiento hormonal.

000005

[0007] El tratamiento hormonal usualmente involucra tratamiento con un anti - andrógeno tal como acetato de ciproterona, flutamida o bicalutamida, ya sea solos o en combinación con un agente quimioterapéutico. Estos tratamientos trabajan para detener la producción de testosterona (andrógeno) que puede retrasar el crecimiento del tumor o incluso reducir el tamaño del tumor. Aunque las células de cáncer de próstata están respondiendo a anti - andrógenos, se denominan como cáncer de próstata 'sensible a hormona'. Desafortunadamente, después de unos pocos años de tratamiento con anti - andrógenos el cáncer de próstata deja de responder al tratamiento hormonal y se denomina cáncer de próstata 'insensible a hormona'. En esta etapa el crecimiento de cáncer no se puede controlar por el tratamiento hormonal.

[0008] Con el fin de ensayar la efectividad de los diferentes compuestos en el tratamiento de ya sea cáncer de próstata sensible a hormona o insensible a hormona se pueden utilizar dos estirpes celulares diferentes. La estirpe celular LNCaP son células de cáncer de próstata sensibles a hormonas que se derivan de una metástasis de ganglio linfático supraclavicular en un hombre de 50 años de edad en 1977. La estirpe celular DU - 145 son células de cáncer de próstata insensibles a hormonas que se derivan de una metástasis de cerebro.

[0009] Se sabe que los niveles de expresión de ambos receptores canabinoides, CB1 y CB2, son significativamente

000006

mayores en el virus de papiloma humano CA 10 (células transformadas viralmente derivadas de adenocarcinoma de tejido de próstata humano), y otras células de próstata humanas LNCaP, DU - I45, PC3, y CWR22RN1 que en el epitelio prostático humano y células PZ - HPV - 7 (células transformada viralmente derivadas de tejido de próstata humano normal) (Sarfaraz, 2005).

[0010] Adicionalmente se sabe que el tratamiento WIN - 55,212 - 2 (agonista de CB1/CB2 mezclado) con células LNCaP sensibles a hormona resulta en una inhibición dependiente del tiempo (24 - 48 horas) y la dosis (1 - 10 Mmol/L) del crecimiento celular. El bloqueo de los receptores CB1 y CB2 por sus antagonistas SR141716 (CB1) y SR144528 (CB2) previene significativamente este efecto.

[0011] Estos resultados sugieren que WIN - 55,212 - 2 u otros agonistas de receptores de cannabinoides pueden ser desarrollados como agentes terapéuticos novedosos para el tratamiento de cáncer de próstata.

[0012] Se ha considerado que el Cannabis es tanto un carcinógeno como un agente antineoplásico. En particular se sabe que el cannabis para fumar es carcinogénico ya que el humo del cannabis contiene por lo menos 50 diferentes compuestos carcinogénicos conocidos, muchos de los cuales son las mismas sustancias encontradas en el tabaco para fumar. Uno de estos carcinógenos, se sabe que el benzopireno produce cáncer cuando altera un gen llamado p53, que es un gen supresor de tumor. El cannabis contiene la sustancia tetrahidrocanabinol (THC) que se ha

000007

mostrado que produce benzopireno para promover el cambio del gen p53.

[0013] Sin embargo los investigadores han descubierto que algunos cannabinoides, que incluyen THC y canabidiol (CBD) son capaces de promover la reemergencia de la apoptosis de tal manera que algunos tumores prestarán atención a las señales, detendrán la división, y morirán. El proceso de apoptosis se juzga mediante observación de diversos fenómenos que incluyen: volumen celular reducido, condensación de cromatina nuclear, cambios en la distribución de fosfolípidos en los fosfolípidos de la membrana de plasma, y división de cromatina en fragmentos de ADN denominados escaleras de ADN.

[0014] Otro método por el cual los tumores crecen es al asegurar que se nutren: envían señales para promover la angiogenia, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Los cannabinoides también pueden desactivar estas señales.

[0015] Se ha mostrado que los cannabinoides tienen un efecto antiproliferativo sobre diferentes estirpes celulares de cáncer. Los cannabinoides THC, THCA, CBD, CBDA, CBG y CBC y el canabinoide BDS THC y CBD se prueban en ocho estirpes celulares diferentes que incluyen DU - 145 (cáncer de próstata sensible a hormona), MDA - MB -231 (cáncer de mama), CaCo- 2 (cáncer colorrectal) y C6 (células de glioma). Los datos para cada canabinoide en cada tipo diferente de cáncer varían pero generalmente se observan los mejores datos con CBD o CBD BDS. Los valores IC50 para todos los

000008

canabinoides en el DU- 145 son bastante altos infiriendo que ninguno de los canabinoides probados son particularmente efectivos en la inhibición de cáncer de próstata insensible a hormona (Ligresti, 2006).

[0016] Se han implicado diversos canales de receptor de potencial transitorio (TRP) en la supervivencia, crecimiento, y propagación de cánceres de próstata y otros cánceres. El TRPM8 se expresa en neuronas sensitivas, donde responde al frío y a agentes de enfriamiento, notablemente mentol, pero también se expresa de forma abundante en la próstata. En particular el TRPM8 se sobre - expresa en células de cáncer de próstata sensibles a hormonas, pero la expresión de TRPM8 es casi completamente ablacionada una vez el cáncer llega a ser insensible a hormona y en pacientes que reciben terapia anti - andrógeno. Se estimula la expresión de TRPM8 por los andrógenos en estirpes celulares de cáncer de próstata sensible a hormona (LNCaP). Existe evidencia que se requiere expresión de TRPM8 para la supervivencia de células de cáncer de próstata.

[0017] El mecanismo de dicha acción de TRPM8 probablemente se relaciona con su capacidad de modular el calco intracelular, y posiblemente incluso la distribución del calcio dentro de la célula. El último punto puede ser importante debido a la ubicación del TRPM8 en la célula de cáncer de próstata. Aunque se encuentra en la membrana celular, también se encuentra en el retículo endoplasmático; por lo tanto cualquier agente

000009

terapéutico potencial que objetiva el receptor de TRPM8 debe ser capaz de ganar buen acceso al espacio intracelular.

[0018] Se ha mostrado que la anandamida canabinoide endógena antagoniza el TRPM8 (De Petrocellis, 2007). Los autores también muestran que la estimulación de los receptores de CB1 antagonizan transitoriamente los receptores de TRPM8 expresados en las mismas células.

[0019] La solicitud WO 2008/129258 describe el uso de extractos de planta que contienen canabinoides en la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones que se alivian mediante el bloqueo de uno o más tipos de canales de TRP. Se describen diferentes potenciales de unión de los extractos de planta que contienen canabinoides en los canales TRPA1 y TRPM8. Las enfermedades y afecciones que se van a prevenir o tratar incluyen: dolor neuropático, inflamación, vasoconstricción o cáncer.

[0020] También se ha encontrado el receptor de TRPM8 en cánceres de mama, colon y piel.

[0021] Se ha mostrado que el CBD es capaz de regular por disminución la expresión del inhibidor de proteína de unión de ADN, Id - 1 en células de cáncer de mama humano (McAllister, 2007). Las concentraciones de CBD efectivas en inhibir la expresión Id - 1 se correlacionan con aquellas utilizadas para inhibir el fenotipo proliferativo e invasivo de las células de

000010

cáncer de mama. El CBD es capaz de inhibir la expresión Id - 1 en el mRNA y el nivel de proteína en una forma dependiente de concentración.

[0022] También se ha mostrado que el CBD inhibe la proliferación e invasión de células de cáncer humanas a través de modulación diferencial de las rutas ERK y ROS, y que sostiene la activación de la ruta ERK que lleva a regulación por disminución de la expresión Id - 1. También se ha demostrado que el CBD regula por aumento el agente de pro - diferenciación, Id -2. Utilizando una estirpe celular 4T1 de ratón y un modelo de cáncer metastásico de mama, el CBD reduce significativamente la propagación metastásica. Como tal el CBD puede representar un tratamiento promisorio para el cáncer de mama en pacientes con tumores secundarios (McAllister, 2009).

[0023] Evidencia reciente indica que el CBD es un antagonista de GPR55; que aumenta la posibilidad que el receptor pueda subyacer a los efectos del CBD en células de tumores de mama y otras células de tumor. El GPR55 se acopla al G12/13 y la activación posterior de las GTPasas pequeñas RhoA, rad y cdc42; esta ruta es crucial en la reorganización de citoesqueleto y la migración celular. Se ha encontrado aumento en la expresión G12/13 en células humanas de cáncer de mama en etapa temprana tomada mediante biopsia y la inhibición de G13 reduce el nivel de metástasis de células de cáncer de mama *in vivo* (Kelly et al, 2007).

000011

[0024] Los efectos anti - proliferativos del CBD también se han evaluado en estirpes celulares de glioma humanas U87 y U373, (Massi, 2004). El efecto anti - proliferativo del CBD se correlaciona con la inducción de apoptosis, según se determina mediante análisis citofluorimétrico y teñido de ADN monocatenario, que no se revierte por los antagonistas de canabinoide. Adicionalmente el CBD, se administra por vía subcutánea a ratón lampiño en la dosis de 0.5 mg/ratón, inhibe significativamente el crecimiento de células de glioma humanas U87 implantadas subcutáneamente. Se concluye que el CBD es capaz de producir una actividad anti - tumor significativa *in vitro* e *in vivo*, sugiriendo así una posible aplicación del CBD como un agente quimioterapéutico.

[0025] La solicitud WO/2006/037981 describe el uso del canabinoide CBD para prevenir que las células de tumor migren o hagan metástasis desde un área de crecimiento no controlada hasta un área lejos del sitio de tumor original. El CBD provoca una inhibición dependiente de concentración de la migración de células de glioma U87, cuantificadas en una cámara Boyden. Debido a que estas células expresan ambos receptores CB1 y CB2 canabinoides en la membrana, el grupo también evalúa su participación en el efecto anti - migratorio del CBD.

[0026] Se ha mostrado que los canabinoides cumplen una función fundamental en el control de la supervivencia celular/ muerte celular. Se ha reportado que los canabinoides pueden inducir a proliferación, detención del crecimiento, o apoptosis en un

000012

número de células, que incluyen neuronas, linfocitos, y diversas células neuronales y no neuronales transformadas, y que los cannabinoides inducen a apoptosis de células de glioma en cultivo y regresión de gliomas malignos *in vivo* (Guzman, 2001).

[0027] Se ha conducido un estudio clínico piloto de THC en pacientes con glioblastoma multiforme recurrente. Este ensayo piloto de fase I consiste de nueve pacientes con glioblastoma multiforme recurrente a quienes se administra THC intra - tumoralmente. Los pacientes han fracasado previamente en la terapia estándar (cirugía y radioterapia) y tienen clara evidencia del progreso del tumor. El punto final principal del estudio es determinar la seguridad de la administración intracraneal de THC. También evaluaron la acción del THC sobre la duración de supervivencia y los diversos parámetros de células de tumor. La mediana de la supervivencia de la cohorte del inicio de la administración de canabinoide es 24 semanas (95% de intervalo de confianza: 15 - 33).

[0028] La solicitud WO 2008/144475 describe el tratamiento de los trastornos por proliferación celular que incluyen cáncer con derivados de canabidiol ya sean solos o en combinación con THC o un derivado de los mismos.

[0029] La solicitud WO 03/063847 describe el uso de CBDA o CBDVA como una sustancia farmacéuticamente activa. El foco de la solicitud proporciona un tratamiento para las náuseas, emesis, vómito y mareo.

000013

[0030] La solicitud WO 2009/147439 describe el uso de una combinación de cannabinoides, particularmente tetrahidrocanabinol (THC) y canabidiol (CBD), en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer. En particular el cáncer que se va a tratar es un cáncer de cerebro, más particularmente un glioma; aún más particularmente un glioblastoma multiforme (GBM).

[0031] La solicitud WO 2009/147438 describe el uso de uno o más cannabinoides, particularmente THC y/o CBD en combinación con un agente quimioterapéutico no canabinoide en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer. En particular el cáncer que se va a tratar es un cáncer de cerebro, más particularmente un glioma, aún más particularmente un glioblastoma multiforme (GBM). El agente quimioterapéutico no canabinoide puede ser un modulador del receptor de estrógeno selectivo o un agente de alquilación.

[0032] La bibliografía y las solicitudes de patente correspondientes demuestran la utilidad general de los cannabinoides en el área de la investigación y tratamiento del cáncer.

[0033] Es un objeto de la presente invención encontrar terapias mejoradas y/o alternativas para el cáncer. Para este fin se proporciona una plataforma de datos que representa el uso de sustancias de fármaco botánicas de fitocannabinoides y fitocannabinoides aislados (BDS) en diferentes aspectos del

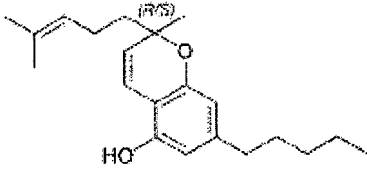
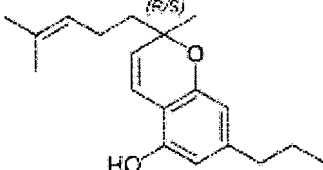
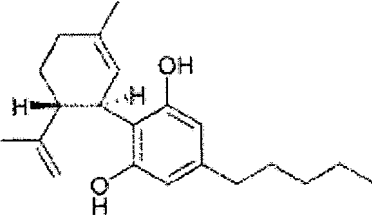
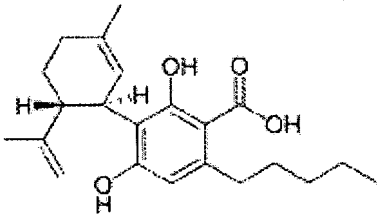
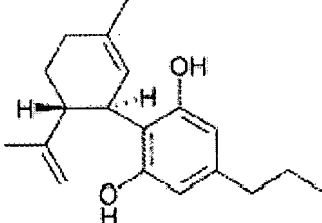
000014

tratamiento de cáncer y los resultados se extrapolan para identificar grupos de fitocannabinoides, ya sean aislados o en la forma de un BDS, que parece más promisorio que otros en tratamientos específicos.

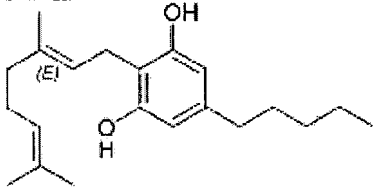
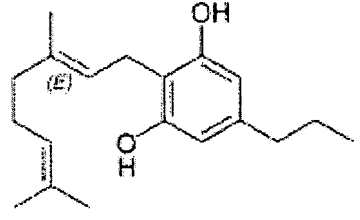
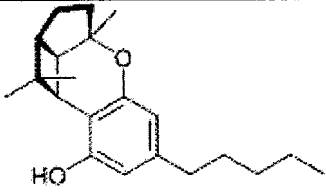
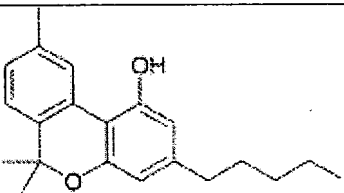
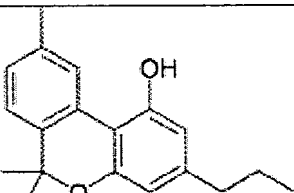
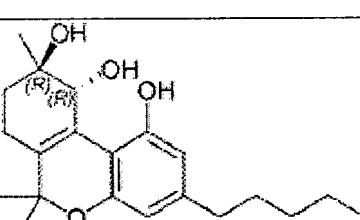
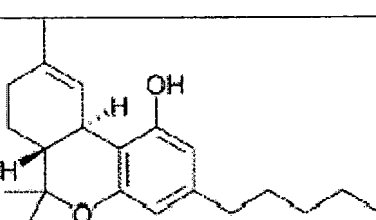
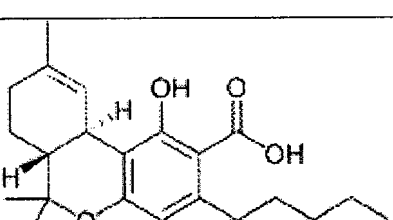
DEFINICIONES Y ABREVIATURAS

[0034] Las definiciones de algunos de los términos utilizados para describir la invención se detallan adelante:

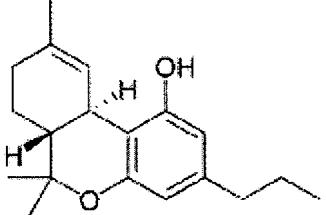
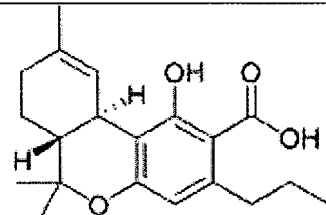
[0035] Los fitocannabinoides descritos en la presente solicitud se enumeran adelante junto con sus abreviaturas estándar.

CBC	Canabicromeno	
CBCV	Ácido canabicroménico	
CBD	Canabidiol	
CBDA	Ácido canabidiólico	
CBDV	Canabidivarina	

000015

CBG	Canabigerol	
CBGV	Canabigerol variante propilo	
CBL	Canabicyclol	
CBN	Canabinol	
CBNV	Canabinol variante propilo	
CBO	Canabitriol	
THC	Tetrahydrocanabinol	
THCA	Ácido tetrahydrocanabinólico	

000016

THCV	Tetrahydrocanabivarina	
THCVA	Ácido Tetrahydrocanabivarínico	

[0036] La tabla anterior no es exhaustiva y solamente detalla los cannabinoides que se identifican en la presente solicitud para referencia. Hasta ahora se han identificado más de 60 cannabinoides y estos cannabinoides se pueden dividir en diferentes grupos como sigue:

Fitocannabinoides; Endocannabinoides y Cannabinoides sintéticos.

[0037] 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.

[0038] 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.

[0039] Una "sustancia de fármaco botánica" o "BDS" se define en Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance,

000017

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 Farmacopoiético altamente purificados.

[0040] Los "endocannabinoides" son los cannabinoides que se producen de forma endógena por los cuerpos de animales y humanos. La regulación por aumento o disminución del sistema endocanabinoide puede ser útil en el tratamiento de algunas enfermedades o afecciones.

[0041] Los "cannabinoides sintéticos" son compuestos que tienen una estructura similar a los cannabinoides que se fabrican utilizando medios químicos. Dependiendo del método de fabricación el canabinoide sintético puede comprender una mezcla racémica de cannabinoides, en contraste con un canabinoide aislado que será un enantiómero único.

[0042] Se pueden encontrar los fitocannabinoides ya sea la forma neutra (forma descarboxilada) o la forma de ácido

000018

carboxílico dependiendo del método utilizado para extraer cannabinoides. Por ejemplo se sabe que calentar la forma de ácido carboxílico provocaría que más de la forma de ácido carboxílico se descarboxile en la forma neutra.

[0043] Los fitocannabinoides también pueden ocurrir ya sea como la 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 del receptor CB1 mientras que se ha descubierto que la variante propilo THCV es un antagonista del receptor CB1 lo que significa que tiene efectos casi opuestos.

[0044] En la presente invención se considera que un 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.

[0045] 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.

000019

[0046] 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.

[0047] 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.

[0048] 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.

[0049] 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.

000020

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.

[0050] 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.

[0051] Normalmente el componente que no contiene fitocanabinoide del BDS comprende terpenos, esteroides, triglicéridos, alcanos, escualenos, tocoferoles y carotenoides.

[0052] Estos compuestos pueden cumplir una función importante en la farmacología del BDS ya sea solo o en combinación con el fitocanabinoide.

[0053] La "fracción de terpeno" puede ser de significancia y se 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.

000021

[0054] 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 La cantidad real probablemente depende del material de partida y método utilizado.

[0055] 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 principio de los monoterpenos 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.

[0056] 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 preferiblemente un cariofileno y/o un humuleno.

000022

[0057] 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.

[0058] 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.

[0059] Alternativamente se pueden preparar los extractos botánicos al introducir fitocannabinoides aislados en una fracción de planta sin cannabinoide cuando se pueden obtener de una planta de cannabinoide cero o un BDS libre de CBG.

BREVE RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

[0060] De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se proporciona un extracto de planta cannabis que comprende un componente que contiene fitocannabinoide y un componente que no contiene fitocannabinoide, para uso en medicina, en donde los componentes que contienen fitocannabinoide comprenden por lo menos 50% (p/p) del extracto de planta cannabis y el componente que no contiene fitocannabinoide comprende una fracción de monoterpeno y una fracción de sesquiterpeno, en la que se selecciona una subfracción de monoterpeno principal a partir de

000023

mircenos o pinenos y se selecciona una subfracción de sesquiterpeno principal a partir de cariofilenos o humulenos.

[0061] De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un extracto de planta cannabis que comprende un componente que contiene fitocanabinoide y un componente que no contiene fitocanabinoide, para uso en la fabricación de un medicamento para uso en medicina, en donde los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden por lo menos 50% (p/p) del extracto de planta cannabis y el componente que no contiene fitocanabinoide comprende una fracción de monoterpeno y una fracción de sesquiterpeno, en la que una subfracción de monoterpeno principal se selecciona a partir de mircenos o pinenos y una subfracción de sesquiterpeno principal se selecciona a partir de cariofilenos o humulenos.

[0062] De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un extracto de planta cannabis que comprende un componente que contiene fitocanabinoide y un componente que no contiene fitocanabinoide, en donde los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden por lo menos 50% (p/p) del extracto de planta cannabis y el componente que no contiene fitocanabinoide comprende una fracción de monoterpeno y una fracción de sesquiterpeno, en la que una subfracción de monoterpeno principal se selecciona a partir de mircenos o pinenos y una subfracción de

000024

sesquiterpeno principal se selecciona a partir de cariofilenos o humulenos al paciente.

[0063] Preferiblemente la subfracción de monoterpeno principal comprende mircenos y la subfracción de monoterpeno secundaria comprende pinenos. En otra modalidad la subfracción de monoterpeno principal son mircenos y pinenos.

[0064] Preferiblemente la subfracción de sesquiterpeno principal comprende cariofilenos y la subfracción de sesquiterpeno secundaria comprende humulenos.

[0065] Preferiblemente el fitocanabinoide principal se selecciona del grupo que consiste de: THCV, CBDV, CBGV, THCVA, THCA, CBDA, CBG, THC, CBD y CBC.

[0066] Preferiblemente el componente que no contiene fitocanabinoide comprende adicionalmente uno o más compuestos del grupo que consiste de: diterpenos; triterpenos; esteroides; triglicéridos; alcanos; escualenos; tocoferoles; y carotenoides.

[0067] En una modalidad el extracto de planta cannabis comprende el fitocanabinoide principal CBG y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 61 - 75% (p/p) del extracto de planta cannabis. Preferiblemente el extracto comprende adicionalmente más de 88% (p/p) de CBG de la fracción de fitocanabinoide total.

000025

[0068] En una modalidad adicional el extracto de planta cannabis comprende el fitocanabinoide THC principal y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 77 - 94% (p/p) del extracto de planta cannabis. Preferiblemente el extracto comprende adicionalmente 78 - 95% (p/p) de THC de la fracción de fitocanabinoide total.

[0069] En una modalidad adicional el extracto de planta cannabis comprende el fitocanabinoide CBD principal y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 76 - 96% (p/p) del extracto de planta cannabis. Preferiblemente el extracto comprende adicionalmente 72 - 88% (p/p) de CBD de la fracción de fitocanabinoide total.

[0070] En una modalidad adicional el extracto de planta cannabis comprende el fitocanabinoide CBC principal y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 49 - 60% (p/p) del extracto de planta cannabis. Preferiblemente el extracto comprende adicionalmente 71 - 87% (p/p) de CBC de la fracción de fitocanabinoide total. Más preferiblemente el extracto comprende adicionalmente los fitocanabinoides CBD y CBL secundarios. Más preferiblemente aún el CBD comprende 6.5 - 8% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total y el CBL comprende 5.8 - 7.1 (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.

[0071] En una modalidad adicional el extracto de planta cannabis comprende el fitocanabinoide THCV principal y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 74 - 90%

000026

(p/p) del extracto de planta cannabis. Preferiblemente el extracto comprende adicionalmente 71 - 87% (p/p) de THCV de la fracción de fitocanabinoide total. Más preferiblemente el extracto comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario THC. Más preferiblemente aún el THC comprende 14.8 - 18% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.

[0072] En una modalidad adicional el extracto de planta cannabis comprende el fitocanabinoide CBDV principal y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 64 - 78% (p/p) del extracto de planta cannabis. Preferiblemente el extracto comprende adicionalmente 52 - 64% (p/p) de CBDV de la fracción de fitocanabinoide total. Más preferiblemente el extracto comprende adicionalmente los fitocanabinoides CBD y CBCV secundarios. Más preferiblemente aún el CBD comprende 22.4 - 27.4% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total y el CBCV comprende 5.5 - 6.7 (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.

[0073] En una modalidad adicional el extracto de planta cannabis comprende el fitocanabinoide CBGV principal y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 54 - 66% (p/p) del extracto de planta cannabis. Preferiblemente el extracto comprende adicionalmente 68 - 84% (p/p) de CBGV de la fracción de fitocanabinoide total. Más preferiblemente el extracto comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario CBG. Más preferiblemente aún el CBG comprende 19 - 23% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.

000027

[0074] En una modalidad adicional el extracto de planta cannabis comprende el fitocanabinoide THCA principal y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 54 - 66% (p/p) del extracto de planta cannabis. Preferiblemente el extracto comprende adicionalmente 71 - 86% (p/p) de THCA de la fracción de fitocanabinoide total. Más preferiblemente el extracto comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario THC. Más preferiblemente aún el THC comprende 13.4 - 16.4% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.

[0075] En una modalidad adicional el extracto de planta cannabis comprende el fitocanabinoide CBDA principal y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 71 - 86% (p/p) del extracto de planta cannabis. Preferiblemente el extracto comprende adicionalmente 78 - 86% (p/p) de CBDA de la fracción de fitocanabinoide total. Más preferiblemente el extracto comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario CBD. Más preferiblemente aún el CBD comprende 6.1 - 7.5% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.

[0076] En una modalidad adicional el extracto de planta cannabis comprende el fitocanabinoide THCVA principal y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 62 - 75% (p/p) del extracto de planta cannabis. Preferiblemente el extracto comprende adicionalmente 53 - 65% (p/p) de THCVA de la fracción de fitocanabinoide total. Más preferiblemente el extracto comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario THCV. Más

000028

preferiblemente aún el THCV comprende 17.3 - 21.2% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.

[0077] En un cuarto aspecto de la presente invención se proporciona uno o más fitocanabinoides, ya sea en una forma aislada o en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS), como un profiláctico o en el tratamiento de cáncer

[0078]

[0079] En un quinto aspecto de la presente invención proporciona uno o más fitocanabinoides tomados del grupo seleccionado de: THCV, CBDV, THCVA, THCA, CBDA, CBD, CBG, y CBC, para uso en el tratamiento de cáncer de próstata, en donde el THCVA está presente como un fitocanabinoide aislado, el THCA, CBDA CBD, CBG o CBC están presentes en la forma de un BDS, y el THCV o CBDV están presentes en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS.

[0080] De acuerdo con un sexto aspecto de la presente invención se proporciona el uso de uno o más fitocanabinoides tomados del grupo seleccionado de: THCV, CBDV, THCVA, THCA, CBDA, CBD, CBG, y CBC, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar cáncer de próstata, en donde el THCVA está presente como un fitocanabinoide aislado, el THCA, CBDA CBD, CBG o CBC están presentes en la forma de un BDS, y el THCV o CBDV están presentes en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS.

000029

[0081] De acuerdo con un séptimo aspecto de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente con cáncer de próstata que comprende administrar una cantidad efectiva de uno o más fitocannabinoides, seleccionados del grupo que consiste de: THCV, CBDV, THCVA, THCA, CBDA, CBD, CBG, y CBC, en donde, cuando está presente, el THCVA está presente como un fitocanabinoide aislado, el THCA, CBDA, CBD, CBG o CBC están presentes en la forma de un BDS, y el THCV o CBDV están presentes en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS al paciente.

[0082] En una modalidad el uno o más fitocannabinoides son fitocannabinoides de variante propilo.

[0083] En una segunda modalidad uno o más fitocannabinoides están en una forma ácida.

[0084] En una modalidad adicional uno o más fitocannabinoides están en una forma neutra o descarboxilatada.

[0085] En una modalidad preferida el fitocanabinoide es CBG y está en la forma de un BDS.

[0086] Preferiblemente el cáncer de próstata es cáncer de próstata sensible a hormona.

[0087] En otra modalidad el fitocanabinoide es THCVA en una forma aislada.

000030

[0088] En una modalidad adicional el cáncer de próstata es cáncer de próstata insensible a hormona y el fitocanabinoide es CBD y está en la forma de un BDS o el fitocanabinoide es CBDV y está en la forma de un BDS.

[0089] Preferiblemente uno o más fitocanabinoides se utilizan en combinación o como una terapia adjunta con un agente quimioterapéutico y/o un anti - andrógeno.

[0090] Preferiblemente el agente quimioterapéutico es un inhibidor mitótico. El inhibidor mitótico es preferiblemente de la clase de fármaco taxano. Más preferiblemente el inhibidor mitótico tomado de la clase de fármaco taxano se toma del grupo: docetaxel; larotaxel; ortataxel; paclitaxel; y tesetaxel.

[0091] Cuando se utilizan uno o más fitocanabinoides en combinación con un agente quimioterapéutico y o anti - andrógeno el fitocanabinoide es preferiblemente CBG o CBD, que puede estar en la forma de un BDS.

[0092] En una modalidad adicional uno o más fitocanabinoides se utilizan con el propósito de desacelerar el crecimiento o reducir el volumen de un tumor de cáncer de próstata.

[0093] De acuerdo con un octavo aspecto de la presente invención se proporciona el uso de uno o más fitocanabinoides propilo o ácidos fitocanabinoides para uso en la regulación por disminución de la señalización de ERK y del efecto de uno o más

000031

de: anti - proliferación, anti - metástasis o anti - angiogenia en un paciente humano.

[0094] De acuerdo con un noveno aspecto de la presente invención se proporciona el uso de uno o más fitocannabinoides propilo o ácidos fitocannabinoides en la fabricación de un medicamento para regular por disminución la señalización de ERK y el efecto de uno o más de: anti - proliferación, anti - metástasis o anti - angiogenia en un paciente humano.

[0095] De acuerdo con un décimo aspecto de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente con cáncer comprende administrar uno o más fitocannabinoides propilo o ácidos fitocannabinoides para regular por disminución la señalización de ERK y el efecto de uno o más de: anti - proliferación, anti - metástasis o anti - angiogenia al paciente.

[0096] Preferiblemente uno o más fitocannabinoides se seleccionan del grupo que consiste de: THCV, CBGV, CBDV, CBGA y CBDA.

[0097] Preferiblemente uno o más fitocannabinoides están en una forma aislada.

[0098] Preferiblemente el uno o más fitocannabinoides propilo o ácido son para uso en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de próstata, o cáncer de mama.

000032

[0099] Preferiblemente el uno o más fitocannabinoides propilo o ácido son para uso en el tratamiento de metástasis en hueso o ganglios.

[00100] De acuerdo con un onceavo aspecto de la presente invención se proporciona el uso de uno o más ácidos fitocannabinoides, que excluyen CBDA o CBDVA, para uso en medicina.

[00101] De acuerdo con un doceavo aspecto de la presente invención se proporciona el uso de uno o más ácidos fitocannabinoides para uso en el tratamiento de cáncer.

[00102] De acuerdo con un treceavo aspecto de la presente invención se proporciona el uso de uno o más ácidos fitocannabinoides en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer.

[00103] De acuerdo con un catorceavo aspecto de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente con cáncer comprende administrar una cantidad terapéutica de uno o más ácidos fitocannabinoides al paciente.

[00104] Preferiblemente uno o más ácidos fitocannabinoides están en la forma de un BDS.

[00105] Preferiblemente el cáncer que se va a tratar es un cáncer de próstata, mama, colon, pulmón, glioma o piel.

000033

[00106] Preferiblemente el ácido fitocanabinoide se tomo del grupo que consiste de: THCA, CBGA y CBDA.

[00107] Más preferiblemente se proporciona una combinación del fitocanabinoide THCA con CBDA y/o CBGA.

[00108]

[00109] De acuerdo con un quinceavo aspecto de la presente invención se proporciona un, CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS aislado para uso en el tratamiento de un síntoma pre - cancerígeno de cáncer de colon.

[00110] De acuerdo con un dieciseisavo aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un CBD, CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS aislado en la fabricación de un medicamento para tratar un síntoma pre - cancerígeno de cáncer de colon.

[00111] De acuerdo con un diecisieteavo aspecto de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente con un síntoma pre - cancerígeno de cáncer de colon, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un CBD, CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS aislado al paciente.

[00112] En una modalidad el CBD, CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS aislado se utilizan en el tratamiento de criptas aberrantes en el colon.

000034

[00113] En una modalidad adicional el CBD, CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS aislado se utilizan en el tratamiento de pólipos de colon.

[00114] De acuerdo con un dieciochoavo aspecto de la presente invención se proporciona una combinación de fitocannabinoides junto con un agente quimioterapéutico que no es un canabinoide, para uso en el tratamiento de un glioma.

[00115] De acuerdo con un diecinueveavo aspecto de la presente invención se proporciona el uso de una combinación de fitocannabinoides junto con un agente quimioterapéutico que no es un canabinoide, en la fabricación de un medicamento para tratar un glioma.

[00116] De acuerdo con un vigésimo aspecto de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente con un glioma, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de fitocannabinoides junto con un agente quimioterapéutico que no es un canabinoide, al paciente.

[00117] Preferiblemente la combinación de fitocannabinoides y el agente quimioterapéutico que no es un canabinoide se empacan para administración en forma separada, simultánea o secuencial.

[00118] Preferiblemente los fitocannabinoides son THC y CBD.

000035

[00119] Preferiblemente el nivel de dosis de los fitocannabinoides es sub - efectivo para el tratamiento del glioma si se utiliza solo.

[00120] Preferiblemente el agente quimioterapéutico es temazolamida.

[00121] Preferiblemente el nivel de dosis de la temazolamida es sub - efectiva para el tratamiento de glioma si se utiliza sola.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[00122] Las modalidades de la invención se describen adicionalmente adelante con referencia a los dibujos acompañantes, en los que:

[00123] La Figura 1 muestra un resumen de la preparación de Sustancia de Fármaco Botánica (BDS);

[00124] La Figura 2 muestra el efecto de los cannabinoides en la apoptosis en estirpe celular de cáncer de próstata insensible a hormona (DU - 145) y estirpe celular de cáncer de próstata sensible a hormona (LNCaP);

[00125] La Figura 3 muestra el efecto de canabinoide BDS real y reconstituido en el antagonismo de TRPM8;

[00126] La Figura 4 (a - f) muestra el efecto de los cannabinoides solos o en combinación con un agente

000036

quimioterapéutico en la estirpe celular de cáncer de próstata insensible a hormona (DU - 145) y estirpe celular de cáncer de próstata sensible a hormona (LNCaP) en un modelo de xenoinjerto subcutáneo;

[00127] La Figura 5 (a - c) muestra el efecto de los cannabinoides CBD y CBD BDS aislados en la carcinogenia de colon en el ratón; y

[00128] La Figura 6 (a - c) muestra el efecto de los cannabinoides CBG aislado, CBDV aislado, CBG BDS y CBDV BDS en la carcinogenia de colon en el ratón.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[00129] El uso de fitocannabinoides, ya sea aislados o con todos sus componentes coextraídos se describe en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Producción Botánica y Fabricación de Canabinoide BDS

[00130] Se obtiene Materia Prima Botánica (BRM) de variedades de Cannabis sativa L. (quimiotipos) que se han desarrollado para producir específicamente altos niveles de un fitocanabinoide dado como el fitocanabinoide principal. El canabinoide CBG es la molécula precursora en la ruta biosintética para los THC, CBD y CBC. Luego se forman otros cannabinoides a partir de estos cannabinoides. El canabinoide principal producido en la planta

000037

estará presente como la forma ácido carboxílico en el material de planta, cuando son cualquiera de los otros cannabinoides secundarios o menores. La forma ácido carboxílico del canabinoide usualmente se descarboxila a la forma neutra durante el procesamiento del BRM a la Sustancia de Fármaco Botánica (BDS).

[00131] Las plantas utilizadas para preparar el canabinoide BDS pueden ser ya sea plantas del tipo natural o plantas específicamente sembradas para producir un canabinoide como un canabinoide principal. Estas plantas se denominan como 'quimiotipos'. Por ejemplo el documento (De Meijer & Hammond, 2005) describe la siembra selectiva de una planta alta en CBG. Las plantas tipo natural que producen una gran cantidad de CBG se han encontrado en poblaciones de fibras de cáñamo europeas.

[00132] Se prepara la Sustancia de Fármaco Botánica (BDS) a partir de BRM y son extractos adecuados para formulación adicional y/o propósitos investigativos. Estos extractos se denominan una sustancia botánica para fármaco. Se proporciona un breve resumen del método en la Figura 1. Las condiciones para el proceso de extracción se optimizan para dar el equilibrio más favorable de contenido de canabinoide y fracción sin canabinoide junto con la producción satisfactoria. Por ejemplo el contenido de canabinoide del CBG BDS es virtualmente 100% de CBG, con solo muy pequeñas cantidades de otros cannabinoides presentes.

[00133] El Canabinoide libre de BDS se puede preparar a partir de CBG BDS o una planta de canabinoide cero tal como USO - 31.

000038

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 estándar conocidas en el arte tal como cromatografía de columna. Se puede utilizar un extracto libre de CBG para evaluar que la farmacología si la hay, está asociada con la fracción sin canabinoide. 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. El extracto libre de CBG así producido permite la evaluación de cualquier sinergia entre el canabinoide y las fracciones sin canabinoide.

[00134] También se pueden preparar fitocannabinoides aislados. Como se indicó anteriormente se puede utilizar cromatografía de columna para aislar el CBG de CBG BDS para producir pureza mayor de 99%. El BDS y el fitocanabinoide aislado se pueden luego utilizar para comparar la efectividad y sinergia entre el fitocanabinoide principal y los otros fitocannabinoides y constituyentes no cannabinoides en el BDS.

Ejemplo 2

Componentes Fitocannabinoides y no Canabinoides en BDS

[00135] El siguiente ejemplo ilustra los diferentes componentes de fitocanabinoide que hacen cada uno de los BDS descritos. En cada tabla el fitocanabinoide principal se define en negrita.

000039

[00136] Los BDS se extraen utilizando CO₂ líquido y luego se utiliza un método de cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) para analizar los diferentes componentes de canabinoide en cada canabinoide BDS.

[00137] Las tablas detalladas adelante describe las cantidades promedio de los fitocannabinoides principales, secundarios y menores en cada BDS representativo. El experto apreciará que como los BDS se extraen de las plantas cannabis, por supuesto serán objeto de un grado de variación en su composición. Generalmente las cantidades por las que cada uno de los componentes de fitocanabinoide variarán al estar en el rango de $\pm 10\%$ (p/p). Sin embargo dependiendo del material de planta de partida y el método de extracción utilizado estas cantidades pueden variar por tan solo $\pm 5\%$ hasta $\pm 50\%$ (p/p).

Tabla 2.1.1 Cantidad en total y rango de Canabigerol BDS

CBG BDS	Cantidad (% p/p)	Rango ($\pm 10\%$)	Rango ($\pm 25\%$)	Rango ($\pm 50\%$)
CBGV	0.33	0.30 - 0.36	0.25 - 0.41	0.17 - 0.50
CBG	66.96	60.3 - 73.7	50.2 - 83.7	33.5 - 100.0
THC	0.03	0.027 - 0.033	0.023 - 0.038	0.015 - 0.045
CBC	0.07	0.06 - 0.08	0.05 - 0.09	0.035 - 0.105
CBG (sustancia relacionada)	1.35	1.22 - 1.49	1.01 - 1.69	0.68 - 2.03
Canabinoides	68.74			

000040

totales	
No cannabinoides	
totales	31.26

[00138] La fracción que contiene fitocanabinoide total de CBG BDS comprende aproximadamente 61 - 75% (p/p) del BDS total.

Tabla 2.1.2 Canabigerol BDS por porcentaje de canabinoide

CBG BDS	Cantidad (% de canabinoide total)
CBGV	0.48
CBG	97.41
THC	0.04
CBC	0.10
CBG (sustancia relacionada)	1.96

[00139] La cantidad del fitocanabinoide principal en el CBG BDS como un porcentaje de la fracción que contiene fitocanabinoide es aproximadamente 88 - 100% (p/p).

Tabla 2.2.1 Cantidad en total y rango de Tetrahidrocanabinol BDS

THC BDS	Cantidad (% p/p)	Rango (± %10)	Rango (± %25)	Rango (± %50)
CBO	0.2	0.18 - 0.22	0.15 - 0.25	0.1 - 0.3
CBG	2.0	1.8 - 2.2	1.5 - 2.5	1.0 - 3.0
CBD	1.0	0.9 - 1.1	0.75 - 1.25	0.5 - 1.5
THCV	1.1	0.99 - 1.21	0.83 - 1.38	0.55 - 1.65
CBN	3.0	2.7 - 3.3	2.25 - 3.75	1.5 - 4.5

000041

THC (sustancia relacionada)	0.6	0.54 - 0.66	0.45 - 0.75	0.3 - 0.9
THC	74.0	66.6 - 81.4	55.5 - 92.5	37.0 - 100.0
CBC	2.0	1.8 - 2.2	1.5 - 2.5	1.0 - 3.0
THCA	1.5	1.35 - 1.65	1.13 - 1.88	0.75 - 2.25
Canabinoides totales	85.40			
No canabinoides totales	14.60			

[00140] La fracción que contiene fitocanabinoide total de THC BDS comprende aproximadamente 77 - 94% (p/p) del BDS total.

Tabla 2.2.2 Tetrahidrocanabinol BDS por porcentaje de canabinoide

THC BDS	Cantidad (% de canabinoide total)
CBO	0.23
CBG	2.34
CBD	1.17
THCV	1.29
CBN	3.51
THC (sustancias relacionadas)	0.70
THC	86.65
CBC	2.34
THCA	1.76

[00141] La cantidad del fitocanabinoide principal en el HC BDS como un porcentaje de la fracción que contiene fitocanabinoide es aproximadamente 78 - 95% (p/p).

Tabla 2.3.1 Cantidad en total y rango de Canabidiol BDS 000042

CBD BDS	Cantidad (% p/p)	Rango (± %10)	Rango (± %25)	Rango (± %50)
CBD (sustancias relacionadas)	0.3	0.27 - 0.33	0.23 - 0.38	0.15 - 0.45
CBDV	1.9	1.71 - 2.09	1.43 - 2.38	0.95 - 2.85
CBDA	1.3	1.17 - 1.43	0.98 - 1.63	0.65 - 1.95
CBG	2.5	2.25 - 2.75	1.88 - 3.13	1.25 - 3.75
CBN	0.2	0.18 - 0.22	0.15 - 0.25	0.1 - 0.3
CBD	70.0	63.0 - 77.0	52.5 - 87.5	35.0 - 100.0
THC	5.5	4.95 - 6.05	4.13 - 6.88	2.75 - 8.25
CBC	5.6	5.04 - 6.16	4.20 - 7.00	2.80 - 8.40
Canabinoides Totales	87.30			
No cannabinoides totales	12.70			

[00142] La fracción que contiene fitocanabinoide total de CBD BDS comprende aproximadamente 79 - 96% (p/p) del BDS total.

Tabla 2.3.2 Canabidiol BDS por porcentaje de canabinoide

CBD BDS	Cantidad (% de canabinoide total)
CBD (sustancias relacionadas)	0.34
CBDV	2.18
CBDA	1.49
CBG	2.86
CBN	0.23

000043

CBD	80.18
THC	6.30
CBC	6.41

[00143] La cantidad del fitocanabinoide principal en el CBD BDS como un porcentaje de la fracción que contiene fitocanabinoide es aproximadamente 72 - 88% (p/p).

Tabla 2.4.1 Cantidad en total y rango de Canabicromeno BDS

CBC BDS	Cantidad (% p/p)	Rango (± %10)	Rango (± %25)	Rango (± %50)
CBG	0.91	0.82 -1.00	0.68 -1.14	0.46 -1.37
CBD	3.96	3.56 -4.36	2.97 -4.95	1.98 -5.94
CBCV	0.74	0.67 -0.81	0.56 -0.93	0.37 -1.11
THC	1.76	1.58-1.94	1.32-2.20	0.88-2.64
CBC (sustancias relacionadas)	0.13	0.12-0.14	0.10-0.16	0.07-0.20
CBC	42.95	38.65 - 47.25	32.22 - 56.69	21.48 - 64.43
CBCA	0.56	0.50 -0.62	0.42 -0.70	0.28 -0.84
CBL	3.54	3.19-3.89	2.67-4.43	1.77 -5.31
Canabinoides Totales	54.55			
No canabinoides totales	45.45			

[00144] La fracción que contiene fitocanabinoide total de CBC BDS comprende aproximadamente 49 - 60% (p/p) del BDS total.

Tabla 2.4.2 Canabicromeno BDS por porcentaje de canabinoide

CBC BDS	Cantidad (% de canabinoide total)
----------------	--

000044

CBG	1.67
CBD	7.26
CBCV	1.36
THC	3.23
CBC (sustancias relacionadas)	0.24
CBC	78.74
CBCA	1.03
CBL	6.49

[00145] La cantidad del fitocanabinoide principal en el CBC BDS como un porcentaje de la fracción que contiene fitocanabinoide es aproximadamente 71 - 87% (p/p). El CBC BDS también tiene dos cannabinoides secundarios: el CBD que está presente en aproximadamente 6.5 - 8% (p/p) de la fracción que contiene fitocanabinoide y el CBL que está presente en aproximadamente 5.8 - 7.1 % (p/p) de la fracción que contiene fitocanabinoide.

Tabla 2.5.1 Cantidad en total y rango de Tetrahydrocannabinavarina 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
Canabinoides	81.93			

000045

Totales	
No cannabinoides totales	18.07

[00146] La fracción que contiene fitocanabinoide total de THCV BDS comprende aproximadamente 74 - 90% (p/p) del BDS total.

Tabla 2.5.2 Tetrahydrocanabivarina BDS por porcentaje de canabinoide

THCV BDS	Cantidad (% de canabinoide 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

[00147] 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 canabinoide THC secundario que está presente en aproximadamente 14.8 - 18% (p/p) de la fracción que contiene fitocanabinoide.

Tabla 2.6.1 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

000046

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 relacionadas)	2.20	198-2.42	1.65-2.75	1.10-3.30
CBC	0.93	0.84-1.02	0.70-1.16	0.47-1.40
Canabinoides Totales	71.11			
No cannabinoides totales	28.89			

[00148] La fracción que contiene fitocanabinoide total de CBDV BDS comprende aproximadamente 64 - 78% (p/p) del BDS total.

Tabla 2.6.2 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

000047

[00149] La cantidad del fitocanabinoide principal en el CBDV BDS como un porcentaje de la fracción que contiene fitocanabinoide es aproximadamente 52 - 64% (p/p). El CBDV BDS también tiene dos cannabinoides secundarios: el CBD que está presente en aproximadamente 22.4 - 27.4% (p/p) de la fracción que contiene fitocanabinoide y el CBCV que está presente en aproximadamente 5.5 - 6.7% (p/p) de la fracción que contiene fitocanabinoide.

Tabla 2.7.1 Cantidad en total y rango de variante BDS de canabiferol propilo

CBGV BDS	Cantidad (% p/p)	Rango (± %10)	Rango (± %25)	Rango (± %50)
CBGV	45.92	41.33 - 50.51	34.44 - 57.40	22.96 - 68.88
CBG	12.79	11.51 - 14.07	9.59 - 15.99	6.40 - 19.19
THC	0.08	0.07-0.09	0.06-0.10	0.04-0.12
C BC	0.21	0.19-0.23	0.16-0.25	0.11 -0.32
CBG (sustancias relacionadas)	1.45	1.31 -1.60	1 .09 - 1.81	0.73 -2.1 8
Canabinoides Totales	60.45			
No cannabinoides totales	39.55			

[00150] La fracción que contiene fitocanabinoide total de CBGV BDS comprende aproximadamente 54 - 66% (p/p) del BDS total.

Tabla 2.7.2 Variante BDS de canabiferol propilo por porcentaje de canabinoide

000048

CBGV BDS	Cantidad (% de canabinoide total)
CBGV	75.96
CBG	21.16
THC	0.13
CBC	0.35
CBG (sustancias relacionadas)	2.40

[00151] La cantidad del fitocanabinoide principal en el CBGV BDS como un porcentaje de la fracción que contiene fitocanabinoide es aproximadamente 68 - 84% (p/p). El CBGV BDS también tiene un canabinoide CBG secundario que está presente en aproximadamente 19 - 23% (p/p) de la fracción que contiene fitocanabinoide.

Tabla 2.8.1 Cantidad en total y rango de ácido tetrahidrocanabinólico BDS

THCA BDS	Cantidad (% p/p)	Rango (± %10)	Rango (± %25)	Rango (± %50)
CBO	0.06	0.05 -0.07	0.05 -0.08	0.03 -0.09
CBG	1.91	1.72 -2.10	1.43 -2.39	0.96 -2.87
THC (sustancias relacionadas)	0.16	0.14 -0.18	0.12 -0.20	0.08 -0.24
THCV	0.05	0.04 -0.06	0.04 -0.06	0.03 -0.08
CBN	1.11	1.00 -1.22	0.83 -1.39	0.56 -1.67
THC	8.93	8.04 -9.82	6.70 - 11.16	4.47 - 13.40
CBL	0.17	0.15-0.19	0.13 -0.21	0.09 -0.26
CBC	0.26	0.23 -0.29	0.20 -0.33	0.13 - 0.39
THCA	46.98	42.28 -	35.24 -	23.49 -

000049

		51.68	58.73	70.47
Canabinoides Totales	59.93			
No canabinoides totales	40.04			

[00152] La fracción que contiene fitocanabinoide total de THCA BDS comprende aproximadamente 54 - 66% (p/p) del BDS total.

Tabla 2.8.2 Ácido tetrahydrocanabinólico BDS por porcentaje de canabinoide

THCA BDS	Cantidad (% de canabinoide total)
CBO	0.10
CBG	3.19
CBD	0.50
THC (sustancias relacionadas)	0.27
THCV	0.08
CBN	1.85
THC	14.90
CBL	0.28
CBC	0.43
THCA	78.39

[00153] La cantidad del fitocanabinoide principal en el THCA BDS como un porcentaje de la fracción que contiene fitocanabinoide es aproximadamente 71 - 86% (p/p). El THCA BDS también tiene un canabinoide secundario THC que está presente en aproximadamente 13.4 - 16.4% (p/p) de la fracción que contiene fitocanabinoide.

000050

Tabla 2.9.1 Cantidad en total y rango de ácido Canabidiólico BDS

CBDA BDS	Cantidad (% p/p)	Rango (± %10)	Rango (± %25)	Rango (± %50)
CBDV	0.23	0.21 -0.25	0.17 -0.29	0.12 - 0.37
CBDA	68.14	61.33 - 74.95	51.11 - 85.1 8	34.07 - 100.0
CBD	5.36	4.82 -5.90	4.02 -6.70	2.68 - 8.04
CBN	0.19	0.17 -0.21	0.14 -0.24	0.1 -0.29
THC	0.53	0.48 -0.58	0.40 -0.66	0.27 - 0.80
CBL	0.29	0.26-0.32	0.22-0.36	0.15-0.44
CBC	0.38	0.34-0.42	0.29-0.48	0.19-0.57
CBD (sustancias relacionadas)	3.31	2.98 -3.64	2.48 -4.14	1.66 - 4.98
Canabinoides Totales	78.43			
No cannabinoides totales	21.57			

[00154] La fracción que contiene fitocanabinoide total de CBDA BDS comprende aproximadamente 71 - 86% (p/p) del BDS total.

Tabla 2.9.2 Ácido Canabidiólico BDS por porcentaje de canabinoide

CBDA BDS	Cantidad (% de canabinoide total)
CBDV	0.29
CBDA	86.88
CBD	6.83
CBN	0.24
THC	0.68
CBL	0.37
CBC	0.48
CBD (sustancias relacionadas)	4.22

000051

[00155] La cantidad del fitocanabinoide principal en el CBDA BDS como un porcentaje de la fracción que contiene fitocanabinoide es aproximadamente 78 - 96% (p/p). El CBDA BDS también tiene un canabinoide secundario el CBD que está presente en aproximadamente 6.1 - 7.5% (p/p) de la fracción que contiene fitocanabinoide.

Tabla 2.10.1 Cantidad en total y rango de ácido tetrahydrocannabinol BDS

THCVA BDS	Cantidad (% p/p)	Rango (± %10)	Rango (± %25)	Rango (± %50)
CBDVA	1.44	1.30 -1.58	1.08 -1.80	0.72 -2.1 6
CBNV	0.35	0.32 -0.39	0.26 -0.44	0.1 8 - 0.53
THCV	13.17	11.85 -14.49	9.88 -16.46	6.59 - 19.76
CBCV	1.97	1.77 -2.17	1.48 -2.46	0.99 - 2.96
THC-C4	0.36	0.32 -0.40	0.27 -0.45	0.1 8 - 0.54
THCVA	40.61	36.55 -44.67	30.46 - 50.76	20.31 - 50.76
CBC	0.20	0.18-0.22 3	2.65 -4.41	1.77 - 5.30
THC	3.53	.1 8 -3.88	0.15-0.25 4	0.1 -0.3
THCA	6.29	5.66-6.92	.72-7.86	3.15-9.44
Desconocidos	0.45	0.41 -0.50	0.38 -0.56	0.23 - 0.68
Canabinoides Totales	68.37			
No canabinoides totales	31.63			

[00156] La fracción que contiene fitocanabinoide total de THCVA BDS comprende aproximadamente 37 - 45% (p/p) del BDS total.

000052

Tabla 2.10.2 Ácido tetrahydrocanabivarínico BDS por porcentaje de canabinoide

THCVA BDS	Cantidad (% de canabinoide total)
CBDVA	2.11
CBNV	0.51
THCV	19.26
CBCV	2.88
THC-C4	0.53
THCVA	59.40
THC	4.90
CBC	0.29
THCA	9.20
Desconocidos	0.66

[00157] La cantidad del fitocanabinoide principal en el HCVA BDS como un porcentaje de la fracción que contiene fitocanabinoide es aproximadamente 53 - 65% (p/p). El THCVA BDS también tiene un canabinoide THCV secundario que está presente en aproximadamente 17.3 - 21.2% (p/p) de la fracción que contiene fitocanabinoide.

[00158] La siguiente tabla detalla un resumen de la cantidad de canabinoide y fracción sin canabinoide en cada canabinoide BDS y la cantidad de canabinoide como un porcentaje de los Canabinoides totales en cada BDS. Como se discutió previamente el experto aprecia que estos valores variarán debido a la característica de ocurrencia natural del material de planta de partida.

Tabla 2.11.1 Resumen de canabinoides BDS

BDS	Fracción de	Fracción de	Cantidad de canabinoide
-----	-------------	-------------	-------------------------

000053

	canabinoide (% p/p)	no canabinoide (% p/p)	principal (% de canabinoide total)
CBG	68.7	31.3	97.4
THC	85.4	14.6	86.7
CBD	87.3	12.7	80.2
CBC	54.5	45.5	78.7
THCV	81.9	18.1	78.7
CBDV	71.1	28.9	57.9
CBGV	60.5	39.5	76.0
THCA	59.9	40.1	78.4
CBDA	78.4	21.6	86.9
THCVA	68.4	31.6	59.4

[00159] Es deseable maximizar la cantidad de fitocanabinoide principal en la fracción que contiene fitocanabinoide, sin embargo en algunos casos puede existir sinergia entre los cannabinoides principales y secundarios que pueden conducir a efectos médicos mejorados.

[00160] También es deseable para el rango por el cual varía el porcentaje de la fracción que contiene fitocanabinoide, una fracción que no contiene fitocanabinoide y la cantidad de fitocanabinoide principal. En la mayoría de los casos esta variación será pequeña y estará en el rango de $\pm 5\%$, hasta $\pm 10\%$, hasta $\pm 25\%$ y preferiblemente no mayor de $\pm 50\%$.

[00161] Los componentes no 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 un

000054

quimiovar CBD que es representativo 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.

Tabla 2.12.1 Cantidad en total y rangos de Monoterpeno por porcentaje de fracción de terpeno

Monoterpenos	Cantidad (% de fracción de terpeno)	Rango ($\pm$ %10)	Rango ($\pm$ %25)	Rango ($\pm$ %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			

[00162] La fracción que contiene monoterpeno comprende aproximadamente 52 - 64% (p/p) de la fracción total de terpeno.

Tabla 2.12.2 Cantidad de monoterpeno por porcentaje de monoterpenos

Monoterpenos	Cantidad (% de fracción de terpeno)
Pineno (alfa & beta)	18.14
Mirceno	67.80
Limoneno	7.12
Beta - ocimeno	6.94

000055

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.

Tabla 2.12.3 Cantidad en total y rangos de Sesquiterpeno por porcentaje 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
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 -

000056

				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			

[00164] La fracción que contiene sesquiterpeno comprende aproximadamente 27 - 32% (p/p) de la fracción total de terpeno.

Tabla 2.12.4 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

[00165] El número de solicitud de patente PCT/GB2008/001837 describe la producción de una planta de 'canabinoide cero'. Estas plantas se producen mediante siembra selectiva para producir una planta cannabis sativa L que contiene un perfil de terpeno general y cualitativamente similar que una planta cannabis sativa L que produce cannabinoides que sin embargo no tiene ningún canabinoide.

000057

Se pueden utilizar estas plantas para producir extractos de planta libres de cannabinoides 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 2.13.1 Cantidad de Monoterpeno por porcentaje de fracción de terpeno total y rangos

Monoterpenos	Cantida d (% de fracció n de terpeno)	Rango (± %10)	Rango (± %25)	Rango (± %505)
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			

[00166] La fracción que contiene monoterpeno comprende aproximadamente 65 - 79% (p/p) de la fracción total de terpeno.

Tabla 2.13.2 Cantidad de Monoterpeno por porcentaje de monoterpenos

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

000058

Pineno (alfa & beta)	40.82
Mirceno	40.71
Limoneno	7.41
Linalol	6.26

[00167] Se encuentra que la planta de canabinoide cero comprende dos monoterpenos: 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).

Tabla 2.13.3 Cantidad de Sesquiterpeno por porcentaje de fracción de terpeno total y rangos

Sesquiterpenos	Cantidad (% de fracción de terpeno)	Rango (± %10)	Rango (± %25)	Rango (± %50)
Cariofilenos (t y óxido)	10.89	9.80 -11.98	8.17 -13.61	5.45 - 16.34
Bergotameno	2.51	2.26 -2.76	1.88 -3.14	1.26 - 3.77
Farneseno (Z,E & alpha)	3.43	3.09 -3.77	2.57 -4.29	1.72 - 5.15
Humuleno (& epóxido II)	5.04	4.54 -5.54	3.78 -6.30	2.52 - 7.56
delta guaieno	2.40	2.16-2.64	1.80-3.00	1.20-3.60
Bisaboleno	3.85	3.47 -4.24	2.89 -4.81	1.93 - 5.78
Total	28.12			

[00168] La fracción que contiene sesquiterpeno comprende aproximadamente 25 - 31% (p/p) de la fracción total de terpeno.

. 000059

Tabla 2.12.4 Cantidad de Sesquiterpeno por porcentaje de sesquiterpenos

Sesquiterpenos	Cantidad (% de fracción de terpeno)
Cariofilenos (t y óxido)	38.73
Bergotameno	8.93
Farneseno (Z,E & alpha)	12.20
Humuleno (& epóxido II)	17.92
delta guaieno	8.53
Bisabolenos	13.69

[00169] La cantidad del sesquiterpeno principal cariofileno en la fracción de sesquiterpeno como un porcentaje de la fracción de sesquiterpeno es aproximadamente 35 - 43% (p/p). La fracción de sesquiterpeno también tiene un sesquiterpeno secundario humuleno que está presente en aproximadamente 16 - 20% (p/p) de la fracción de sesquiterpeno.

Ejemplo 3

Efecto de los fitocannabinoides sobre la apoptosis en estirpe celular de cáncer de próstata insensible a hormona (DU - 145) y estirpe celular de cáncer de próstata sensible a hormona (LNCaP)

[00170] Se prueba el efecto de CBDV BDS, CBD BDS, THCVA BDS, THCV BDS, THCV aislado y THCVA aislado sobre la apoptosis de dos estirpes celulares de cáncer de próstata utilizando un ensayo quimioluminiscente para liberación de caspasa 3/7. Se prueban dos diferentes concentraciones de cannabinoides; una dosis baja (10

000060

μM) y una dosis alta ($25 \mu\text{M}$). La quimioluminiscencia que se registra para cada fitocanabinoide se detalla en la Figura 2.

[00171] En la estirpe celular de cáncer de próstata insensible a hormona (DU - 145) se encuentra la mayor quimioluminiscencia y como tal los mayores efectos pro - apoptóticos con CBDV BDS en una dosis baja y el canabinoide purificado aislado en una dosis alta a $25 \mu\text{M}$. El THCV BDS, CBD BDS y THCV aislado en dosis alta también muestran niveles por encima de los niveles de control.

[00172] En la estirpe celular de cáncer de próstata sensible a hormona (LNCaP) se encuentra la mayor quimioluminiscencia y como tal los mayores efectos por - apoptóticos con el THCVA aislado en dosis alta. También se muestran que los CBDV BDS en dosis alta y baja tienen efectos apoptóticos sobre las células de cáncer.

[00173] De estos datos se infiere que ambos los fitocanabinoides BDS y el fitocanabinoide aislado pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer de tal manera que son capaces de ejercer un efecto apoptótico sobre células de cáncer.

Ejemplo 4

Efecto de los fitocanabinoides sobre los receptores acoplados a proteína G GPR55

[00174] Se lleva a cabo un ensayo de selección ERK Alfa utilizando células GPR55 - HEK. Los diferentes cannabinoides

000061

probados exhiben diferentes perfiles farmacológicos en GPR55 como se ilustra en la Tabla 4.1 adelante.

Tabla 4.1: Efecto de los fitocannabinoides en GPR55

Compuesto	Efecto en GPR55
CBD (control)	Antagonista
THCV	Antagonista (en bajas concentraciones)
cEGA	Antagonista
CBGV	Antagonista
CBDA	Antagonista
CBDV	Antagonista

[00175] Se ha mostrado que una reducción significativa en la ruta de señalización de ERK conduce a inducción de apoptosis (Chang et al., 2003).

[00176] Estos datos sugieren que la expresión de GPR55 por las células de cáncer se puede antagonizar por todos fitocannabinoides probados haciendo buenos los compuestos objetivo para uso en el tratamiento de cáncer.

Ejemplo 5

Efecto de fitocannabinoides sobre la inhibición de monoacilglicérico lipasa (MAGL) y diacilglicérico lipasa (DAGL)

[00177] Los efectos de los fitocannabinoides BDS THCA, CBN, CBGA, CBDA y CBCV se prueban para determinar si son capaces de inhibir las enzimas MAGL y DAGL que son capaces de hidrolizar el canabinoide 2 - AG endógeno a ácido araquidónico y glicerol. Los

resultados generados a partir de estos experimentos se detallan en la Tabla 5.1 adelante.

Tabla 5.1: Efecto de fitocannabinoides sobre la inhibición de monoacilglicérido lipasa (MAGL) y diacilglicérido lipasa (DAGL)

Muestra	MAG IC ₅₀	Concentración probada máx. (% de inhibición)	DAGL IC ₅₀	Concentración probada máx, (% de inhibición)
THCA	46 µM	100 µM (81.9%)	25 µM	50 µM (79.3%)
CBN	>50 µM	50 µM (31.5%)	>50 µM	50 µM (26.9%)
CBGA	>50 µM	50 µM (1 7.2%)	30 µM	100 µM (67.5%)
CBDA	>50 µM	50 µM (1 8.5%)	23 µM	100 µM (91.4%)
CBCV	>50 µM	50 µM (4.8%)	>50 µM	50 µM (1 8.9%)

[00178] Como se puede observae el fitocanabinoide THCA es más efectivo en inhibir la DAGL y todos los ácidos fitocannabinoides (THCA, CBDA y CBGA) son efectivos en inhibir MAGL. De estos datos se infiere que estos fitocannabinoides podrían ser útiles en el tratamiento de cáncer ya que son capaces de prevenir el canabinoide 2 - AG endógeno sean hidrolizados y como tal puede prevenir la formación de células cancerosas.

[00179] Se lleva a cabo un experimento adicional para determinar si los fitocannabinoides BDS son más efectivos en la inhibición de MAGL que sus respectivas contrapartes purificadas. Para este experimento se utiliza CBG BDS ya que este BDS e más

fácil de purificar y reconstituir. Se utilizan cuatro diferentes artículos de prueba: CBG BDS, CBG aislado, CBG BDS libre de CBG y BDS reconstituido con CBG, con lo cual el BDS libre de CBG (como se prepara en el Ejemplo 1) se agrega con CBG aislado a la misma concentración de CBG como CBG BDS. La Tabla 5.2 adelante detalla los datos obtenidos.

Tabla 5.2: Efecto de BDS, compuestos purificados y BDS reconstituido sobre la inhibición de monoacilglicérido lipasa (MAGL)

MUESTRA	EC50 en MAGL	Max probado en MAGL % de inhibición
CBG aislado	195.2 µM	100 µM (31.49%)
CBG BDS	64.33 µM	100 µM (57.93%)
BDS libre de CBG	187.0 µM	100 µM (36.55%)
CBG BDS reconstituido	70.28 µM	100 µM (59.31 %)

[00180] Como se puede observar en la Tabla 5.2 anterior el CBG BDS es de una potencia similar como el BDS reconstituido. Estos datos demuestran un efecto sinérgico entre el fitocanabinoide principal y el resto de los componentes de canabinoide y no canabinoide en el BDS.

[00181] De estos datos se infiere que el uso de fitocanabinoides BDS que comprenden un componente no canabinoide

000064

podrían ser más eficaces en el tratamiento de cáncer que los fitocannabinoides aislados.

Ejemplo 6

Efecto de fitocanabinoide BDS y fitocanabinoide BDS reconstituido sobre antagonismo de TRPM8

[00182] El CBG BDS y el CBG BDS reconstituido como se describe en el Ejemplo 5 anterior se utilizan para determinar su efectividad sobre el antagonismo de TRPM8. También se prueban por integridad los BDS libres de CBG y el CBG purificado. Se observa la respuesta en porcentaje contra 0.25 μ M de icilina y son como se detalla en la Figura 3.

[00183] Como se puede observar el CBG BDS y el CBG BDS reconstituido proporcionan un mayor índice e respuesta que ya sea el CBG aislado o BDS libre de CBG. Estos datos demuestran de nuevo la sinergia entre el fitocanabinoide principal y los otros componentes en el BDS.

[00184] Estos datos suponen que el uso de un fitocanabinoide BDS podría ser una opción de tratamiento más efectiva en el cáncer.

Ejemplo 7

Efecto de fitocannabinoides en estirpe celular de cáncer de próstata insensible a hormona (DU - 145) y estirpe celular de

000065

cáncer de próstata sensible a hormona (LNCaP) sobre la vitalidad celular (ensayo MTT)

[00185] Se siembran células en presencia de FBS en multipozos de 6 pozos con una densidad de 8×10^4 células/pozo (DU - 145) o 1×10^5 células/pozo (LNCaP). Después de 7 horas, las células se privan de dihidrotestosterona (DHT) durante 15 horas y se tratan con concentraciones incrementadas de compuestos durante 24 o 48 horas (la ausencia de suero se mantiene durante los tratamientos). Se evalúa la viabilidad celular mediante teñido.

[00186] Se prueban el fitocanabinoide BDS y sus respectivos fitocanabinoides aislados en las células de cáncer de próstata insensibles a hormona (DU - 145) y células de cáncer de próstata sensibles a hormona (LNCaP). Se seleccionan tres diferentes fitocanabinoides para este experimento: CBG BDS y compuesto aislado, CBC BDS y compuesto aislado y CBD BDS y compuesto aislado.

[00187] La Tabla 7.1 detalla los datos observados en las células privadas. Como se puede observar en cada caso el BDS tiene mucho más de un efecto sobre la vitalidad de las células de cáncer de próstata que su respectivo fitocanabinoide aislado.

Tabla 7.1: Efecto de fitocanabinoide BDS sobre la vitalidad celular (Ensayo MTT) - células privadas de dihidrotestosterona (DHT)

Muestra	DU-145	LNCaP
---------	--------	-------

000066

	IC ₅₀ sobre viabilidad celular		IC ₅₀ sobre viabilidad celular	
	24 h	48 h	24 h	48 h
CBG	11.8 µM	5.8 µM	10.8 µM	8.1 µM
CBG BDS	5.3 µM	4.8 µM	7.0 µM	4.7 µM
CBC	7.5 µM	5.6 µM	10.8 µM	6.0 µM
CBC BDS	4.9 µM	4.5 µM	6.3 µM	5.3 µM
CBD	5.5 µM	4.9 µM	5.3 µM	5.6 µM
CBD BDS	5.0 µM	3.6 µM	5.5 µM	4.3 µM

[00188] El experimento se repite en las células de cáncer de próstata insensibles a hormona (DU - 145) y las células de cáncer de próstata sensibles a hormona (LNCaP) que no se han privado de DHT. Aquí solo se ilustran el CBG BDS y CBG aislado en la Tabla 7.2 adelante.

Tabla 7.2: Efecto de CBG & CBG BDS sobre la vitalidad celular (Ensayo MTT) - células no privadas de DHT

Muestra	LNCaP IC ₅₀ sobre viabilidad celular
	CBG
	>25 µM
CBG-BDS	21.2 µM
Muestra	DU-145 IC ₅₀ sobre viabilidad celular
	CBG
	25 µM
CBG-BDS	24 µM

[00189] Como se demuestra en la Tabla 7.2 anterior la presencia de DHT en las células no privadas altera de forma dramática la efectividad del fitocanabinoide BDS y los fitocanabinoides aislados.

[00190] Los datos descritos anteriormente de nuevo ilustran que los fitocannabinoides BDS son más eficaces y como tal un mejor compuesto para utilizar en el tratamiento de cáncer.

Ejemplo 8

Efecto de fitocannabinoides solos o en combinación con un agente quimioterapéutico o un anti - andrógeno en estirpe celular de cáncer de próstata insensible a hormona (DU - 145) y estirpe celular de cáncer de próstata sensible a hormona (LNCaP) en un modelo de xenoinjerto subcutáneo.

[00191] Se utilizan fitocannabinoides CBG BDS y CBD BDS en este experimento para demostrar la efectividad *in vivo* de los fitocannabinoides BDS.

[00192] Se mantienen células de cáncer *in vitro* en un medio de cultivo apropiado y se cosechan, se lavan en medio de cultivo y se resuspenden en matrigel para que estén listas para administración *in vivo*. Se inyectan $1 - 2 \times 10^7$ células en 200 μ l subcutáneamente en el flanco izquierdo de los ratones. Los ratones se anestesian y se implanta subcutáneamente un glóbulo de 5 - alfa - dihidrotestosterona de 0.5 mg (liberación día 21) en la nuca de cada ratón para estimular el crecimiento de tumor y se cierra la herida.

[00193] Una vez el tumor implantado alcanza un volumen entre 100 - 200 mm (2 a 3 semanas) los ratones se asignan a sus grupos

000068

de tratamiento. El tratamiento comienza en el Día 17. El fitocanabinoide BDS se administra intraperitonealmente una vez al día en dosis de 1, 10 y 100 mg/kg de canabinoide BDS durante unos 25 días más.

[00194] En un experimento adicional el agente quimioterapéutico taxotere (5mg/kg) se administra por vía intravenosa semanalmente, solo o en combinación con 100 mg/kg de fitocanabinoide BDS.

[00195] El agente quimioterapéutico taxotere se utiliza para ejemplificar la clase de fármaco taxano que es inhibidor mitótico.

[00196] En un experimento adicional se evalúa la acción del CBD BDS a 100 mg/kg de CBD en combinación con 25 o 50 mg/kg del anti - andrógeno bicalutamida.

[00197] El anti - andrógeno bicalutamida es un ejemplo de un fármaco para terapia hormonal utilizado en el tratamiento de cáncer de próstata. Las terapias hormonales interfieren con la producción de hormonas particulares por el cuerpo. El cáncer de próstata (cuando está en la etapa sensible a hormona) requiere la hormona masculina testosterona (andrógeno) con el fin de crecer. Las células de cáncer de próstata tienen receptores sobre su superficie que cuando la hormona se adhiere a estos permite que crezca la célula de cáncer.

000069

[00198] El anti - andrógeno bicalutamida es estructuralmente similar a testosterona y evita que la testosterona se una a la célula de cáncer. Sin la testosterona las células de cáncer crecen más lentamente o pueden detener el crecimiento completamente y como tal el tumor se puede reducir como resultado.

[00199] Se evalúan los ratones a diario por un técnico experimentado durante 4 - 5 semanas. Se registran las dimensiones de tumor en el día 7 (medición con calibrador de la longitud y ancho y área de sección transversal de tumor y volumen calculado) y se registran tres veces a la semana y se mide semanalmente el peso corporal.

[00200] Se puede estimar el equivalente de dosis humano (HED) utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{HED} = \text{Dosis para animal (mg/kg)} \text{ multiplicada por } \frac{\text{Animal } K_m}{\text{Humano } K_m}$$

El K_m para un ratón es 3 y el K_m para un humano es 37.

[00201] Las Figuras 4 (a - f) detallan el volumen de tumor promedio y el peso registrado en estos experimentos.

[00202] La Figura 4 a) muestra que se inhibe el índice de crecimiento del tumor en una forma dependiente de dosis mediante CBG BDS. Ambas dosis de BDS de 10 y 100 mg/kg son significativas cuando se comparan con el grupo de vehículo. Adicionalmente el

000070

taxotere inhibe significativamente el índice de crecimiento y el volumen de tumor terminal, con un leve efecto sinérgico detectado en el grupo tratado con CBG BDS y taxotere.

[00203] La Figura 4 b) muestra que el índice de crecimiento del tumor se inhibe en una forma dependiente de dosis mediante CBD BDS. Ambas dosis de BDS de 10 y 100 mg/kg son significativas cuando se comparan con el grupo de vehículo. De forma similar a los experimentos con CBG BDS el taxorete inhibe significativamente el índice de crecimiento y el volumen de tumor terminal, con un leve efecto sinérgico detectado en el grupo tratado con CBG BDS y taxotere.

[00204] Las Figuras c) y d) infieren que se genera poca inhibición del volumen del tumor en las células de cáncer de próstata insensibles a hormona (DU - 145).

[00205] Los datos mostrados en las Figuras 4 e) y f) detallan el volumen y peso del tumor de las células tratadas con CBD BDS en combinación con el anti - andrógeno bicalutamida. Estos datos demuestran que la combinación de los dos, particularmente en los más bajos niveles de dosis de bicalutamida es capaz de producir volúmenes y pesos de tumor más bajos que la bicalutamida o el CBD BDS solos.

[00206] Todos estos datos menestra que los fitocannabinoides BDS con compuestos muy potentes para uso en el tratamiento de cáncer,

000071

particularmente cuando estos se combinan con otro compuesto tal como un anti - andrógeno o un agente quimioterapéutico.

Ejemplo 9

Efecto de fitocannabinoides sobre vitalidad celular en células de cáncer de mama (ensayo azul Alamar)

[00207] Se siembran células en la presencia de FBS en multipozos de 6 pozos y se tratan con concentraciones incrementadas de compuestos durante 72 horas. Se evalúa la viabilidad celular por teñido de azul Alamar.

[00208] Se prueban los fitocannabinoides aislados sobre estirpe celular de cáncer de mama MDA - MB - 231 con el fin de determinar si los fitocannabinoides son efectivos en otros tipos de cáncer diferentes al cáncer de próstata. Los fitocannabinoides aislados diferentes escogidos para este experimento son: CBGA, CBDA, CBDV, CBD, THCV y THC.

[00209] La Tabla 9.1 adelante detalla la efectividad de los cannabinoides en la muerte de las células de cáncer de mama.

Tabla 9.1: Efecto de fitocannabinoides sobre viabilidad celular de células de cáncer de mama.

Compuesto	IC50 (µM)
CBGA	2.2
CBDA	3.9
CBDV	5.0
CBD	5.0

000072

THCV	6.5
THC	>10.0

[00210] Los ácidos fitocannabinoides CBGA y CBDA aparecen por ser los más eficaces en la muerte de las células de cáncer de mama y como tal hacen buenos objetivos para el uso de estos compuestos en el tratamiento de cáncer. Estos datos muestran que sorprendentemente los ácidos fitocannabinoides son más del 50% mejores que los fitocannabinoides libres.

Ejemplo 10

Efecto de fitocannabinoides sobre carcinogenia de colon en el ratón

[00211] Se evalúan los fitocannabinoides CBD aislado, CBG y CBDV y BDS que corresponden a CBD, CBG y CBDV en su efecto para prevenir y tratar cáncer de colon en el ratón. El foco de cripta Aberrante (ACF), pólipos y tumores se inducen en el ratón mediante la sustancia carcinogénica azoximetano. Se suministran los fitocannabinoides (i.p.) a los ratones tres veces por semana. El inhibidor de COX - 2 celecoxib se utiliza como un control positivo.

[00212] La Figura 5 (a - c) detalla los resultados obtenidos a partir de los experimentos con CBD aislado y CBD BDS. En la Figura 5 a) se puede observar que el CBD BDS es capaz de reducir estadística y significativamente los números de ACF por ratón en comparación con el control.

000073

[00213] La Figura 5 b) muestra que el CBD BDS es más efectivo en reducir el número de pólipos por ratón en un nivel estadísticamente significativo en comparación con los animales de control.

[00214] La Figura 5 c) muestra que el compuesto purificado CBD reduce significativamente los números de tumores por animal.

[00215] La Figura 6 (a - c) demuestra los datos obtenidos para el CBG aislado y CBDV en adición a aquel obtenido para CBG BDS y CBDV BDS.

[00216] Todos los fitocannabinoides ejercen un efecto protector contra la carcinogenia de colon inducida experimentalmente como se muestra en la Figura 6 a) con CBG aislado dando los resultados estadísticamente más significativos.

[00217] La Figura 6 b) demuestra que el efecto protector es aún más pronunciado sobre la formación de ACF con 4 o más criptas. Este tipo de criptas son predictivas de la incidencia final del cáncer de colon y en la formación de tumores. Como se muestra el CBG aislado proporciona los datos estadísticamente significativos que demuestran que dicho efecto protector no tiene el ACF mayor de 4 criptas producidas en los animales que reciben CBG aislado.

[00218] La Figura 6 C) detalla el número de tumores que se han producido en cada animal. De nuevo los datos producidos en los

000074

ratones que reciben CBG aislado es tal que no se producen tumores en estos animales.

[00219] En resumen estos datos demuestran los efectos protectores de los fitocannabinoides en la prevención de cáncer de colon. De significancia es el fitocanabinoide CBG que ejerce un fuerte efecto protector contra el cáncer de colon particularmente cuando está en una forma aislada.

Ejemplo 11

Efecto de fitocannabinoides en células de glioma humanas sobre la vitalidad celular (ensayo MTT)

[00220] Se siembran células en la presencia de FBS en multipozos de 6 pozos con una densidad de 8×10^4 células/pozo. Las células de glioma se tratan con concentraciones incrementadas de compuestos y se evalúa la viabilidad celular por teñido MTT.

[00221] Se prueban los CBD BDS y CBD aislado, CBG y CBDV.

[00222] La Tabla 1 1.1 detalla los datos observados. Como se puede observar el CBD BDS da el mejor resultado con concentraciones más bajas que son un poco más efectivas que sus respectivos fitocannabinoides aislados.

Tabla 11.1: Efecto de fitocannabinoides sobre vitalidad celular (Ensayo MTT)

Muestrea	IC ₅₀ , en vitalidad
----------	---------------------------------

000075

	celular en glioma
CBD	8.92 μ M
CBD BDS	8.83 μ M
CBG	12.40 μ M
CBDV	12.40 μ M

[00223] Como se puede observar estos datos indican que el CBD BDS y el CBD aislado podrían ser tratamientos útiles en los cánceres de cerebro que incluyen glioma.

Ejemplo 12

Efecto de los cannabinoides THC y CBD solos y en combinación entre sí y/o el agente quimioterapéutico temazolamida sobre la viabilidad de estirpes celulares de glioma humano (Ensayo MTT)

[00224] La acción sinérgica de la administración combinada de los fitocannabinoides THC y CBD en cantidades iguales se prueban en estirpes celulares de glioma humano. La administración de combinada de los dos fitocannabinoides lleva a una reducción sinérgica en la viabilidad de células de glioma humanas durante un ensayo MTT.

[00225] La Tabla 12.1 adelante muestra que los niveles de dosis sub - efectivos de THC y CBD (0.7 μ M) conducen a una reducción estadísticamente significativa en la viabilidad celular cuando se combinan los dos cannabinoides. La viabilidad celular se reduce de forma dramática cuando se incrementa el nivel de dosis de THC y CBD.

000076

Tabla 12.1: Viabilidad celular de células de glioma U87 tratadas con THC, CBD y THC:CBD (1:1)

Compuesto	Nivel de dosis (µM)	Viabilidad celular (%)
Control	-	100
THC	0.7	100
CBD	0.7	115
THC:CBD (1 :1)	0.7 (cada uno)	90
THC	0.9	92
CBD	0.9	9 5
THC:CBD (1 :1)	0.9 (cada uno)	70
THC	1.2	80
CBD	1.2	70
1 THC:CBD (1 :1)	1.2 (cada uno)	35

[00226] Se llevan a cabo experimentos adicionales utilizando el agente quimioterapéutico temazolamida (TMZ) estos datos se muestran en la Tabla 12.2 adelante.

Tabla 12.2: Viabilidad celular de células de glioma U87 tratadas con THC, CBD, THC:CBD (1:1) y TMZ

Compuesto	Viabilidad celular (%)
Control	100
THC (1 µM)	
CBD (1 µM)	
TMZ (1 00 µM)	82
THC:CBD (1 µM each)	55
THC (1 µM) + TMZ (100 µM)	70
CBD (1 µM) + TMZ (100 µM)	65
THC:CBD (1 µM cada uno) + TMZ (100 µM)	3 8

000077

[00227] La administración combinada de dosis submáxima de THC, CBD y TMZ conducen a una reducción sinérgica de la viabilidad de las células de glioma U87.

Ejemplo 13

Efecto de los cannabinoides THC y CBD solos y en combinación entre sí y/o el agente quimioterapéutico temazolamida sobre la viabilidad de xenoinjertos de glioma humanos

[00228] La Tabla 13.1 adelante detalla los datos registrados cuando reprueban los fitocannabinoides THC y CBD solos o en combinación sobre los tumores de xenoinjerto de glioma humano.

Tabla 13.1: Volumen de tumor después de tratamiento con THC, CBD y THC:CBD (1:1)

Compuesto	Nivel de dosis (mg/kg)	volumen de tumor (incremento de 1 día)
Control	-	10.3
THC	3.7	8.7
CBD	3.7	9.1
THC:CBD (1:1)	3.7 (cada uno)	8.9
THC	7.5	8.5
CBD	7.5	8.9
THC:CBD (1:1)	7.5 (cada uno)	5.7
THC	15.0	5.8
CBD	15.0	7.6

000078

[00229] También se prueban los fitocannabinoides con el TMZ como se detalla adelante.

Tabla 13.2: volumen de tumor después de tratamiento con THC, CBD, THC:CBD (1:1) y TMZ

Compuesto	volumen de tumor (incremento de 1 día)
Control	10.3
THC:CBD (3.7 mg/kg cada uno)	8.9
TMZ (100 µM)	4.1
THC:CBD (3.7 mg/kg cada uno) + TMZ (100µM)	2.6

Los siguientes párrafos no son reivindicaciones, pero representan aspectos y modalidades preferidas de la invención.

1. Un extracto de planta cannabis que comprende un componente que contiene fitocanabinoide y un componente que no contiene fitocanabinoide, para uso en medicina, en donde el componente que contiene fitocanabinoide comprende por lo menos 50% (p/p) del extracto de planta cannabis y el componente que no contiene fitocanabinoide comprende una fracción de monoterpeno y una fracción de sesquiterpeno, en la que una subfracción de monoterpeno principal se selecciona a partir de mircenos o pinenos y una subfracción de sesquiterpeno principal se selecciona a partir de cariofilenos o humulenos.

2. El uso de un extracto de planta cannabis que comprende un componente que contiene fitocanabinoide y un componente que no contiene fitocanabinoide, para uso en la fabricación de un

medicamento para uso en medicina, en donde los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden por lo menos 50% (p/p) del extracto de planta cannabis y el componente que no contiene fitocanabinoide comprende una fracción de monoterpeno y una fracción de sesquiterpeno y en donde una subfracción de monoterpeno principal se selecciona a partir de mircenos o pinenos y una subfracción de sesquiterpeno principal se selecciona a partir de cariofilenos o humulenos.

3. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en los párrafos 1 y 2, para uso en el tratamiento de cáncer.

4. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en los párrafos 1 - 3, en donde la subfracción de monoterpeno principal comprende mircenos y la subfracción de monoterpeno secundaria comprende pinenos.

5. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en los párrafos 1 - 4, en donde la subfracción de monoterpenos principales comprende mircenos y pinenos.

6. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de los párrafos precedentes, en donde la subfracción de sesquiterpeno principal comprende cariofilenos y la subfracción de sesquiterpeno secundaria comprende humulenos.

000080

7. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de los párrafos precedentes, en donde el fitocanabinoide principal se selecciona del grupo que consiste de: THCV, CBDV, CBGV, THCVA, THCA, CBDA, CBG, THC, CBD y CBC.

8. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de los párrafos precedentes, en donde el componente que no contiene fitocanabinoide comprende adicionalmente uno o más compuestos del grupo que consiste de: diterpenos; triterpenos; esteroides; triglicéridos; alcanos; escualenos; tocoferoles; y carotenoides.

9. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de los párrafos precedentes, en donde el fitocanabinoide principal es CBG y el componente que contiene fitocanabinoide comprende 61 - 75% (p/p) del extracto de planta cannabis.

10. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 9, que comprende más del 88% (p/p) de CBG de la fracción de fitocanabinoide total.

11. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de los párrafos 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es THC y los

000081

componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 77 - 94% (p/p) del extracto de planta cannabis.

12. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 11, que comprende 78 - 95% (p/p) de THC de la fracción de fitocanabinoide total.

13. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de los párrafos 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es CBD y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 76 - 96% (p/p) del extracto de planta cannabis.

14. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 13, que comprende 72 - 88% (p/p) de CBD de la fracción de fitocanabinoide total.

15. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de los párrafos 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es CBC y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 49 - 60% (p/p) del extracto de planta cannabis.

16. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 15, que comprende 71 - 87% (p/p) de CBC de la fracción de fitocanabinoide total.

000082

17. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 16, que comprende adicionalmente los fitocannabinoides CBD y CBL secundarios.

18. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 17, en donde el CBD comprende 6.5 - 8% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total y el CBL comprende 5.8 - 7.1 (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.

19. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de los párrafos 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es THCV y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 74 - 90% (p/p) del extracto de planta cannabis.

20. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 19, que comprende 71 - 87% (p/p) de THCV de la fracción de fitocanabinoide total.

21. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 20, que comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario THC.

22. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 21, en donde el THC comprende 14.8 - 18% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.

000083

23. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de los párrafos 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es CBDV y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 64 - 78% (p/p) del extracto de planta cannabis.

24. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 23, que comprende 52 - 64% (p/p) de CBDV de la fracción de fitocanabinoide total.

25. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 24, que comprende adicionalmente los fitocanabinoides CBD y CBCV secundarios.

26. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 25, en donde el CBD comprende 22.4 - 27.4% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total y el CBCV comprende 5.5 - 6.7 (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.

27. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de los párrafos 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es CBGV y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 54 - 66% (p/p) del extracto de planta cannabis.

000084

28. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 27, que comprende 68 - 84% (p/p) de CBGV de la fracción de fitocanabinoide total.

29. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 28, que comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario CBG.

30. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 29, en donde el CBG comprende 19 - 23% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.

31. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de los párrafos 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es THCA y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 54 - 66% (p/p) del extracto de planta cannabis.

32. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 31, que comprende 71 - 86% (p/p) de THCA de la fracción de fitocanabinoide total.

33. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 32, que comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario THC.

000085

34. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 33, en donde el THC comprende 13.4 - 16.4% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.

35. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de los párrafos 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es CBDA y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 71 - 86% (p/p) del extracto de planta cannabis.

36. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 35, que comprende 78 - 86% (p/p) de CBDA de la fracción de fitocanabinoide total.

37. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 36, que comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario CBD.

38. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 37, en donde el CBD comprende 6.1 - 7.5% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.

39. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de los párrafos 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es THCVA y los

000086

componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 62 - 75% (p/p) del extracto de planta cannabis.

40. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 39, que comprende 53 - 65% (p/p) de THCVA de la fracción de fitocanabinoide total.

41. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 40, que comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario THCV.

42. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en el párrafo 41, en donde el THCV comprende 17.3 - 21.2% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.

43. Un método para tratar un paciente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un extracto de planta cannabis que comprende un componente que contiene fitocanabinoide y un componente que no contiene fitocanabinoide, en donde los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden por lo menos 50% (p/p) del extracto de planta cannabis y el componente que no contiene fitocanabinoide comprende una fracción de monoterpeno y una fracción de sesquiterpeno, en la que una subfracción de monoterpeno principal se selecciona a partir de mircenos o pinenos y una subfracción de sesquiterpeno principal se selecciona de cariofilenos o humulenos al paciente.

000087

44. El uso de uno o más fitocannabinoides, ya sea en una forma aislada o en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS), como un profiláctico o en el tratamiento de cáncer

45. Uno o más fitocannabinoides, seleccionados del grupo que consiste de: THCV, CBDV, THCVA, THCA, CBDA, CBD, CBG, y CBC, para uso en el tratamiento de cáncer de próstata, en donde, cuando está presente, el THCVA está presente como un fitocanabinoide aislado, el THCA, CBDA, CBD, CBG o CBC están presentes en la forma de un BDS, y el THCV o CBDV están presentes en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS.

46. El uso de uno o más fitocannabinoides, seleccionados del grupo que consiste de: THCV, CBDV, THCVA, THCA, CBDA, CBD, CBG, y CBC, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar de cáncer de próstata, en donde, cuando está presente, el THCVA está presente como un fitocanabinoide aislado, el THCA, CBDA, CBD, CBG o CBC están presentes en la forma de un BDS, y el THCV o CBDV están presentes en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS.

47. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en el párrafo 45 o 46, en donde uno o más fitocannabinoides son fitocannabinoides variante propilo.

000088

48. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en el párrafo 45 o 46, en donde uno o más fitocannabinoides están en una forma ácida.

49. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en el párrafo 45 o 46, en donde uno o más fitocannabinoides están en una forma neutra o descarboxilatada.

50. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en el párrafo 45 o 46, en donde el fitocanabinoide es CBG y está en la forma de un BDS.

51. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en cualquiera de los párrafos 45 a 50, en donde el cáncer de próstata es cáncer de próstata sensible a hormona.

52. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en el párrafo 51, en donde el fitocanabinoide es THCVA en una forma aislada.

53. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en cualquiera de los párrafos 45 a 50, en donde el cáncer de próstata es cáncer de próstata insensible a hormona.

000089

54. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en el párrafo 53, en donde el fitocanabinoide es CBD y está en la forma de un BDS.

55. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en el párrafo 53, en donde el fitocanabinoide es CBDV y está en la forma de un BDS.

56. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en el párrafo 45 o 46, en donde uno o más fitocannabinoides se utilizan en combinación o como una terapia adjunta con un agente quimioterapéutico y/o un anti - andrógeno.

57. El uso como se reivindica en el párrafo 56, en donde el agente quimioterapéutico es un inhibidor mitótico.

58. El uso como se reivindica en el párrafo 57, en donde el inhibidor mitótico es de la clase de fármaco taxano.

59. El uso como se reivindica en el párrafo 58, en donde el inhibidor mitótico de la clase de fármaco taxano se toma del grupo: docetaxel; larotaxel; ortataxel; paclitaxel; y tesetaxel.

60. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en el párrafo 56, en donde el fitocanabinoide es CBG.

000090

61. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en el párrafo 56, en donde el fitocanabinoide es CBD.

62. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en el párrafo 60 o 61, en donde el fitocanabinoide es en la forma de un BDS.

63. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en el párrafo 62, con el propósito de desacelerar el crecimiento o reducir el volumen de un tumor de cáncer de próstata.

64. Un método para tratar un paciente con cáncer de próstata comprende administrar una cantidad efectiva de uno o más fitocannabinoides, seleccionados del grupo que consiste de: THCV, CBDV, THCVA, THCA, CBDA, CBD, CBG, y CBC, en donde, cuando está presente, el THCVA está presente como un fitocanabinoide aislado, el THCA, CBDA, CBD, CBG o CBC están presentes en la forma de un BDS, y el THCV o CBDV están presentes en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS al paciente.

65. Uno o más fitocannabinoides propilo o ácidos fitocannabinoides para uso en la regulación por disminución de señalización de ERK y efecto de uno o más de: anti - proliferación, anti - metástasis o anti - angiogenia en un paciente humano.

000091

66. El uso de uno o más fitocannabinoides propilo o ácidos fitocannabinoides en la fabricación de un medicamento para regular por disminución la señalización de ERK y efecto de uno o más de: anti - proliferación, anti - metástasis o anti - angiogenia en un paciente humano.

67. El uno o más fitocannabinoides propilo o ácido o el uso de uno o más fitocannabinoides propilo o ácido como se reivindica en el párrafo 65 o 66, en donde los fitocannabinoides se seleccionan del grupo que consiste de: THCV, CBGV, CBDV, CBGA y CBDA.

68. El uno o más fitocannabinoides propilo o ácido o el uso de uno o más fitocannabinoides propilo o ácido como se reivindica en cualquiera de los párrafos 65 - 67, en donde el fitocanabinoide está en una forma aislada.

69. El uno o más fitocannabinoides propilo o ácido o el uso de uno o más fitocannabinoides propilo o ácido como se reivindica en cualquiera de los párrafos 65 - 68, para uso en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de próstata, o cáncer de mama.

70. El uno o más fitocannabinoides propilo o ácido o el uso de uno o más fitocannabinoides propilo o ácido como se reivindica en el párrafo 69, para uso en el tratamiento de metástasis en hueso o ganglios.

71. Un método para tratar un paciente con cáncer comprende administrar uno o más fitocannabinoides propilo o ácidos

000092

fitocannabinoides para regular por disminución la señalización de ERK y efecto de uno o más de: anti - proliferación, anti - metástasis o anti - angiogenia al paciente.

72. Uno o más ácidos fitocannabinoides, que excluyen CBDA o CBDVA, para uso en medicina.

73. Uno o más ácidos fitocannabinoides para uso en el tratamiento de cáncer.

74. El uso de uno o más ácidos fitocannabinoides en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer.

75. Uno o más ácidos fitocannabinoides o el uso de uno o más ácidos fitocannabinoides como se reivindica en cualquiera de los párrafos 72 a 74, en donde uno o más ácido fitocannabinoides están en la forma de un BDS.

76. Uno o más ácidos fitocannabinoides o el uso de uno o más ácidos fitocannabinoides como se reivindica en los párrafos 72 - 75, en donde el cáncer que se va a tratar es un cáncer de próstata, mama, colon, pulmón, glioma o piel.

77. Uno o más ácidos fitocannabinoides o el uso de uno o más ácidos fitocannabinoides como se reivindica en los párrafos 72 - 76, en donde el ácido fitocannabinoides se toma del grupo que consiste de: THCA, CBGA y CBDA.

000093

78. Uno o más ácidos fitocannabinoides o el uso de uno o más ácidos fitocannabinoides como se reivindica en los párrafos 72 - 77, que comprende en combinación el fitocanabinoide THCA con CBDA y/o CBGA.

79. Un método para tratar cáncer comprende administrar una cantidad terapéutica de uno o más ácidos fitocannabinoides a un paciente.

80. Un CBD, CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS aislado para uso en el tratamiento de un síntoma pre - cancerígeno de cáncer de colon.

81. El uso de CBD aislado CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS en la fabricación de un medicamento para uso para tratar un síntoma pre - cancerígeno de cáncer de colon.

82. CBD aislado CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS o uso de CBD aislado CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS como se reivindica en el párrafo 80 o 81, en donde el CBD aislado CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS se utilizan en el tratamiento de criptas aberrantes en el colon.

83. CBD aislado CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS o uso de CBD aislado CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS como se reivindica en el párrafo 80 o 81, en donde el CBD aislado CBG,

. 000094

CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS se utilizan en el tratamiento de pólipos de colon.

84. Un método para tratar un paciente con un síntoma pre - cancerígeno de cáncer de colon, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un CBD aislado CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS al paciente.

85. Una combinación de fitocannabinoides junto con un agente quimioterapéutico que no es un canabinoide, para uso en el tratamiento de un glioma.

86. El uso de una combinación de fitocannabinoides junto con un agente quimioterapéutico que no es un canabinoide, en la fabricación de un medicamento para tratar un glioma.

87. La combinación de fitocannabinoides o el uso de la combinación de fitocannabinoides como se reivindica en el párrafo 85 o párrafo 86, en donde la combinación de fitocannabinoides y el agente quimioterapéutico que no es un canabinoide se empacan para administración en forma separada, simultánea o secuencial.

88. La combinación de fitocannabinoides o el uso de la combinación de fitocannabinoides como se menciona en los párrafos 85 - 87, en donde los fitocannabinoides son THC y CBD.

89. La combinación de fitocannabinoides o el uso de la combinación de fitocannabinoides como se reivindica en los

000095

párrafos 85 - 88, en donde el nivel de dosis de los fitocannabinoides es sub - efectivo para el tratamiento del glioma si se utiliza solo.

90. La combinación de fitocannabinoides o el uso de la combinación de fitocannabinoides como se reivindica en los párrafos 85 - 89, en donde el agente quimioterapéutico es temazolamida.

91. La combinación de fitocannabinoides o el uso de la combinación de fitocannabinoides como se reivindica en los párrafos 85 - 90, en donde el nivel de dosis de la temazolamida es sub - efectiva para el tratamiento del glioma si se utiliza sola.

92. Un método para tratar un paciente con un glioma, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de fitocannabinoides junto con un agente quimioterapéutico que no es un canabinoide, al paciente.

. 000096

REIVINDICACIONES

1. Un extracto de planta cannabis que comprende un componente que contiene fitocanabinoide y un componente que no contiene fitocanabinoide, para uso en medicina, en donde los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden por lo menos 50% (p/p) del extracto de planta cannabis y el componente que no contiene fitocanabinoide comprende una fracción de monoterpeno y una fracción de sesquiterpeno, en la que una subfracción de monoterpeno principal se selecciona a partir de mircenos o pinenos y una subfracción de sesquiterpeno principal se selecciona a partir de cariofilenos o humulenos.

2. El uso de un extracto de planta cannabis que comprende un componente que contiene fitocanabinoide y un componente que no contiene fitocanabinoide, para uso en la fabricación de un medicamento para uso en medicina, en donde los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden por lo menos 50% (p/p) del extracto de planta cannabis y el componente que no contiene fitocanabinoide comprende una fracción de monoterpeno y una fracción de sesquiterpeno y en donde una subfracción de monoterpeno principal se selecciona a partir de mircenos o pinenos y una subfracción de sesquiterpeno principal se selecciona a partir de cariofilenos o humulenos.

000097

3. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en las reivindicaciones 1 y 2, para uso en el tratamiento de cáncer.
4. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en las reivindicaciones 1 - 3, en donde la subfracción de monoterpeno principal comprende mircenos y la subfracción de monoterpeno secundaria comprende pinenos.
5. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en las reivindicaciones 1 - 4, en donde la subfracción de monoterpenos principales comprende mircenos y pinenos.
6. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la subfracción de sesquiterpeno principal comprende cariofilenos y la subfracción de sesquiterpeno secundaria comprende humulenos.
7. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el fitocanabinoide principal se selecciona del grupo que consiste de: tetrahidrocanabivarina (THCV), canabidivarina (CBDV), canabigerol variante propilo (CBGV), ácido tetrahidrocanabivarínico (THCVA), ácido

000098

tetrahydrocanabinólico (THCA), ácido canabidiólico (CBDA), canabigerol (CBG), tetrahydrocannabinol (THC), canabidiol (CBD) y canabicromeno (CBC).

8. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el componente que no contiene fitocanabinoide comprende adicionalmente uno o más compuestos del grupo que consiste de: diterpenos; triterpenos; esteroides; triglicéridos; alcanos; escualenos; tocoferoles; y carotenoides.
9. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el fitocanabinoide principal es CBG y el componente que contiene fitocanabinoide comprende 61 - 75% (p/p) del extracto de planta cannabis.
10. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 9, que comprende más de 88% (p/p) de CBG de la fracción de fitocanabinoide total.
11. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es THC y los componentes que contienen

000099

fitocanabinoide comprenden 77 - 94% (p/p) del extracto de planta cannabis.

12. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 11, que comprende 78 - 95% (p/p) de THC de la fracción de fitocanabinoide total.
13. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es CBD y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 76 - 96% (p/p) del extracto de planta cannabis.
14. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 13, que comprende 72 - 88% (p/p) de CBD de la fracción de fitocanabinoide total.
15. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es CBC y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 49 - 60% (p/p) del extracto de planta cannabis.

000100

16. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 15, que comprende 71 - 87% (p/p) de CBC de la fracción de fitocanabinoide total.
17. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 16, que comprende adicionalmente los fitocanabinoides CBD secundarios y canabicyclol (CBL).
18. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 17, en donde el CBD comprende 6.5 - 8% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total y el CBL comprende 5.8 - 7.1 (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.
19. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es THCV y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 74 - 90% (p/p) del extracto de planta cannabis.
20. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 19, que comprende 71 - 87% (p/p) de THCV de la fracción de fitocanabinoide total.

000101

21. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 20, que comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario THC.
22. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 21, en donde el THC comprende 14.8 - 18% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.
23. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es CBDV y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 64 - 78% (p/p) del extracto de planta cannabis.
24. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 23, que comprende 52 - 64% (p/p) de CBDV de la fracción de fitocanabinoide total.
25. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 24, que comprende adicionalmente los fitocanabinoides CBD secundarios y canabicromeno variante propilo (CBCV).

000102

26. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 25, en donde el CBD comprende 22.4 - 27.4% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total y el CBCV comprende 5.5 - 6.7 (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.
27. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es CBGV y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 54 - 66% (p/p) del extracto de planta cannabis.
28. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 27, que comprende 68 - 84% (p/p) de CBGV de la fracción de fitocanabinoide total.
29. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 28, que comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario CBG.
30. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 29, en donde el CBG comprende 19 - 23% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.

000103

31. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es THCA y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 54 - 66% (p/p) del extracto de planta cannabis.
32. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 31, que comprende 71 - 86% (p/p) de THCA de la fracción de fitocanabinoide total.
33. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 32, que comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario THC.
34. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 33, en donde el THC comprende 13.4 - 16.4% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.
35. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es CBDA y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 71 - 86% (p/p) del extracto de planta cannabis.

000104

36. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 35, que comprende 78 - 86% (p/p) de CBDA de la fracción de fitocanabinoide total.
37. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 36, que comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario CBD.
38. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 37, en donde el CBD comprende 6.1 - 7.5% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.
39. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en donde el fitocanabinoide principal es THCVA y el componente que contiene fitocanabinoide comprende 62 - 75% (p/p) del extracto de planta cannabis.
40. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 39, que comprende 53 - 65% (p/p) de THCVA de la fracción de fitocanabinoide total.

000105

41. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 40, que comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario THCV.
42. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 41, en donde el THCV comprende 17.3 - 21.2% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.
43. Un método para tratar un paciente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un extracto de planta 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 cannabis y el componente que no contiene fitocanabinoide comprende una fracción de monoterpeno y una fracción de sesquiterpeno, en la que una subfracción de monoterpeno principal se selecciona a partir de mircenos o pinenos y una subfracción de sesquiterpeno principal se selecciona a partir de cariofilenos o humulenos al paciente.
44. Uno o más fitocanabinoides, seleccionados del grupo que consiste de:
tetrahydrocannabinol (THCV), cannabidiol (CBDV), ácido tetrahydrocannabinólico (THCVA), ácido tetrahydrocannabinólico (THCA), ácido cannabidiólico (CBDA),

000106

canabidiol (CBD), canabigerol (CBG), y canabicromeno (CBC), para uso en el tratamiento de cáncer de próstata sensible a hormonas, en donde, cuando está presente, el THCVA está presente como un fitocanabinoide aislado, el THCA, CBDA, CBD, CBG o CBC están presentes en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS), y el THCV o CBDV están presentes en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS.

45. El uso de uno o más fitocanabinoides, seleccionados del grupo que consiste de:

tetrahidrocanabivarina (THCV), canabidivarina (CBDV), ácido tetrahidrocanabivarínico (THCVA), ácido tetrahidrocanabinólico (THCA), ácido canabidiólico (CBDA), canabidiol (CBD), canabigerol (CBG), y canabicromeno (CBC), para uso en la fabricación de un medicamento para tratar cáncer de próstata sensible a hormonas, en donde, cuando está presente, el THCVA está presente como un fitocanabinoide aislado, el THCA, CBDA, CBD, CBG o CBC están presentes en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS), y el THCV o CBDV están presentes en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS.

46. Uno o más fitocanabinoides o el uso de uno o más fitocanabinoides como se reivindica en la reivindicación 44 o 45, en donde uno o más fitocanabinoides son fitocanabinoides variante propilo.

000107

47. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en la reivindicación 44 o 45, en donde uno o más fitocannabinoides están en una forma ácida.
48. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en las reivindicaciones 44 a 46, en donde uno o más fitocannabinoides están en una forma neutra o descarboxilatada.
49. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en la reivindicación 44 o 45, en donde el fitocannabinoides es CBG y está en la forma de un BDS.
50. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en la reivindicación 44 o 45, en donde el fitocannabinoides es THCVA en una forma aislada.
51. Un método para tratar un paciente con cáncer de próstata sensible a hormonas comprende administrar una cantidad efectiva de uno o más fitocannabinoides, seleccionados del grupo que consiste de: tetrahidrocanabivarina (THCV), canabidivarina (CBDV), ácido tetrahidrocanabivarínico (THCVA), ácido tetrahidrocanabinólico (THCA), ácido canabidiólico (CBDA), canabidiol (CBD), canabigerol (CBG), y canabicromeno (CBC), en donde, cuando está presente, el

000108

THCVA está presente como un fitocanabinoide aislado, el THCA, CBDA, CBD, CBG o CBC están presentes en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS), y el THCv o CBDV están presentes en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS al paciente.

52. Uno o más fitocanabinoides, seleccionados del grupo que consiste de:

tetrahydrocannabinol (THCv), cannabidiol (CBDV), ácido tetrahydrocannabinolico (THCVA), ácido tetrahydrocannabinolico (THCA), ácido cannabidiolico (CBDA), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), y cannabichromeno (CBC), para uso en el tratamiento de cáncer de próstata insensible a hormonas, en donde, cuando está presente, el THCVA está presente como un fitocanabinoide aislado, el THCA, CBDA, CBD, CBG o CBC están presentes en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS), y el THCv o CBDV están presentes en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS.

53. El uso de uno o más fitocanabinoides, seleccionados del grupo que consiste de:

tetrahydrocannabinol (THCv), cannabidiol (CBDV), ácido tetrahydrocannabinolico (THCVA), ácido tetrahydrocannabinolico (THCA), ácido cannabidiolico (CBDA), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), y cannabichromeno (CBC), para uso en la fabricación de un medicamento para tratar cáncer de próstata insensible a hormonas, en donde, cuando

000109

está presente, el THCVA está presente como un fitocanabinoide aislado, el THCA, CBDA, CBD, CBG o CBC están presentes en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS), y el THCV o CBDV están presentes en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS.

54. Uno o más fitocanabinoides o el uso de uno o más fitocanabinoides como se reivindica en la reivindicación 52 o 53, en donde uno o más fitocanabinoides son fitocanabinoides variante propilo.
55. Uno o más fitocanabinoides o el uso de uno o más fitocanabinoides como se reivindica en la reivindicación 52 o 53, en donde uno o más fitocanabinoides están en una forma ácida.
56. Uno o más fitocanabinoides o el uso de uno o más fitocanabinoides como se reivindica en las reivindicaciones 52 a 54, en donde uno o más fitocanabinoides están en una forma neutra o descarboxilatada.
57. Uno o más fitocanabinoides o el uso de uno o más fitocanabinoides como se reivindica en la reivindicación 52 o 53, en donde el fitocanabinoide es CBG y está en la forma de un BDS.
58. Uno o más fitocanabinoides o el uso de uno o más fitocanabinoides como se reivindica en la reivindicación 52

000110

o 53, en donde el fitocanabinoide es CBD y está en la forma de un BDS.

59. Uno o más fitocanabinoides o el uso de uno o más fitocanabinoides como se reivindica en la reivindicación 52 o 53, en donde el fitocanabinoide es CBDV y está en la forma de un BDS.

60. Un método para tratar un paciente con cáncer de próstata insensible a hormonas comprende administrar una cantidad efectiva de uno o más fitocanabinoides, seleccionados del grupo que consiste de: tetrahidrocanabivarina (THCV), canabidivarina (CBDV), ácido tetrahidrocanabivarínico (THCVA), ácido tetrahidrocanabinólico (THCA), ácido canabidiólico (CBDA), canabidiol (CBD), canabigerol (CBG), y canabicromeno (CBC), en donde, cuando está presente, el THCVA está presente como un fitocanabinoide aislado, el THCA, CBDA, CBD, CBG o CBC están presentes en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS), y el THCV o CBDV están presentes en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS al paciente.

61. Uno o más fitocanabinoides, seleccionados del grupo que consiste de:
tetrahidrocanabivarina (THCV), canabidivarina (CBDV), ácido tetrahidrocanabivarínico (THCVA), ácido tetrahidrocanabinólico (THCA), ácido canabidiólico (CBDA), canabidiol (CBD), canabigerol (CBG), y canabicromeno (CBC,

000111

para uso en el tratamiento de cáncer de próstata, en donde, cuando está presente, el THCVA está presente como un fitocanabinoide aislado, el THCA, CBDA, CBD, CBG o CBC están presentes en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS), y el THCV o CBDV están presentes en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS, en donde uno o más fitocanabinoides se utilizan en combinación o como una terapia adjunta con un agente quimioterapéutico y/o un anti - andrógeno.

62. El uso de uno o más fitocanabinoides, seleccionados del grupo que consiste de:
- tetrahydrocannabinol (THCV), cannabidiol (CBDV), ácido tetrahydrocannabinolico (THCVA), ácido tetrahydrocannabinolico (THCA), ácido cannabidiolico (CBDA), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), y cannabichromene (CBC, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar de cáncer de próstata, en donde, cuando está presente, el THCVA está presente como un fitocanabinoide aislado, el THCA, CBDA, CBD, CBG o CBC están presentes en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS), y el THCV o CBDV están presentes en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS, en donde uno o más fitocanabinoides se utilizan en combinación o como una terapia adjunta con un agente quimioterapéutico y/o un anti - andrógeno..
63. Uno o más fitocanabinoides o el uso de uno o más fitocanabinoides como se reivindica en la reivindicación 61

000112

o 62, en donde uno o más fitocannabinoides son fitocannabinoides variante propilo.

64. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en la reivindicación 61 o 62, en donde uno o más fitocannabinoides están en una forma ácida.
65. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en las reivindicaciones 61 a 63, en donde uno o más fitocannabinoides están en una forma neutra o descarboxilatada.
66. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en la reivindicación 61 o 62, en donde el fitocannabinoides es CBG.
67. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en la reivindicación 61 o 62, en donde el fitocannabinoides es CBD.
68. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en la reivindicación 66 o 67, en donde el fitocannabinoides es en la forma de un BDS
69. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en cualquiera de las

reivindicaciones 61 a 68, en donde el agente quimioterapéutico es un inhibidor mitótico.

70. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en la reivindicación 69, en donde el inhibidor mitótico es de la clase de fármaco taxano. 68
71. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en la reivindicación 70, en donde el inhibidor mitótico de la clase de fármaco taxano se toma del grupo: docetaxel; larotaxel; ortataxel; paclitaxel; y tesetaxel.
72. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 61 a 71, con el propósito de desacelerar el crecimiento o reducir el volumen de un tumor de cáncer de próstata.
73. Un método para tratar un paciente con cáncer de próstata comprende administrar una cantidad efectiva de uno o más fitocannabinoides, en combinación o como una terapia adjunta con un agente quimioterapéutico y/o un anti - andrógeno, en donde uno o más fitocannabinoides se seleccionan del grupo que consiste de: tetrahidrocanabivarina (THCV), canabidivarina (CBDV), ácido tetrahidrocanabivarínico (THCVA), ácido tetrahidrocanabinólico (THCA), ácido

000114

canabidiólico (CBDA), canabidiol (CBD), canabigerol (CBG), y canabicromeno (CBC), en donde, cuando está presente, el THCVA está presente como un fitocanabinoide aislado, el THCA, CBDA, CBD, CBG o CBC están presentes en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS), y el THCV o CBDV están presentes en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS, al paciente.

74. Uno o más ácidos fitocanabinoides para uso en el tratamiento de cáncer de mama.
75. El uso de uno o más ácidos fitocanabinoides en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer de mama.
76. Uno o más ácidos fitocanabinoides o el uso de uno o más ácidos fitocanabinoides como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 74 o 75, en donde uno o más ácidos fitocanabinoides están en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS).
77. Uno o más ácidos fitocanabinoides o el uso de uno o más ácidos fitocanabinoides como se reivindica en las reivindicaciones 74 a 76, en donde el ácido fitocanabinoide se toma del grupo que consiste de: ácido tetrahidrocanabinólico (THCA), ácido canabigerólico (CBGA) y ácido canabidiólico (CBDA).

78. Uno o más ácidos fitocannabinoides o el uso de uno o más ácidos fitocannabinoides como se reivindica en las reivindicaciones 74 a 77, que comprende en combinación el fitocanabinoide THCA con CBDA y/o CBGA.
79. Un método para tratar mama cáncer comprende administrar una cantidad terapéutica de uno o más ácidos fitocannabinoides a un paciente.
80. Un canabidiol aislado (CBD), canabigerol (CBG), canabidivarina (CBDV), sustancia de fármaco botánica CBD (BDS), CBG BDS y/o CBDV BDS para uso en el tratamiento de un síntoma pre - cancerígeno de cáncer de colon.
81. El uso de canabidiol aislado (CBD), canabigerol (CBG), canabidivarina (CBDV), sustancia de fármaco botánica CBD (BDS), CBG BDS y/o CBDV BDS en la fabricación de un medicamento para uso para tratar un síntoma pre - cancerígeno de cáncer de colon.
82. CBD aislado, CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS o uso de CBD aislado, CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS como se reivindica en la reivindicación 80 o 81, en donde el CBD, CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS aislado se utilizan en el tratamiento de criptas aberrantes en el colon.

000116

83. CBD aislado, CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS o uso de CBD aislado, CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS como se reivindica en la reivindicación 80 o 81, en donde el CBD, CBG, CBDV, CBD BDS, CBG BDS y/o CBDV BDS aislado se utilizan en el tratamiento de pólipos de colon.
84. Un método para tratar un paciente con un síntoma pre - cancerígeno de cáncer de colon, comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un canabidiol aislado (CBD), canabigerol (CBG), canabidivarina (CBDV), sustancia de fármaco botánica CBD (BDS), CBG BDS y/o CBDV BDS al paciente.
85. Una combinación de fitocannabinoides junto con temazolamida, para uso en el tratamiento de un glioma.
86. El uso de una combinación de fitocannabinoides junto con temazolamida, en la fabricación de un medicamento para tratar un glioma.
87. La combinación o el uso de la combinación de fitocannabinoides como se reivindica en la reivindicación 85 o 86, en donde la combinación de fitocannabinoides y la temazolamida se empacan para administración en forma separada, simultánea o secuencial.

000117

88. La combinación o el uso de la combinación como se reivindica en las reivindicaciones 85 a 87, en donde los fitocannabinoides son THC y CBD.
89. La combinación o el uso de la combinación como se reivindica en las reivindicaciones 85 a 88, en donde el nivel de dosis de los fitocannabinoides es sub - efectivo para el tratamiento del glioma si se utiliza solo.
90. La combinación o el uso de la combinación como se reivindica en las reivindicaciones 85 a 89, en donde el nivel de dosis de la temazolamida es sub - efectiva para el tratamiento del glioma si se utiliza sola.
91. Un método para tratar un paciente con un glioma comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de fitocannabinoides junto con temazolamida al paciente.

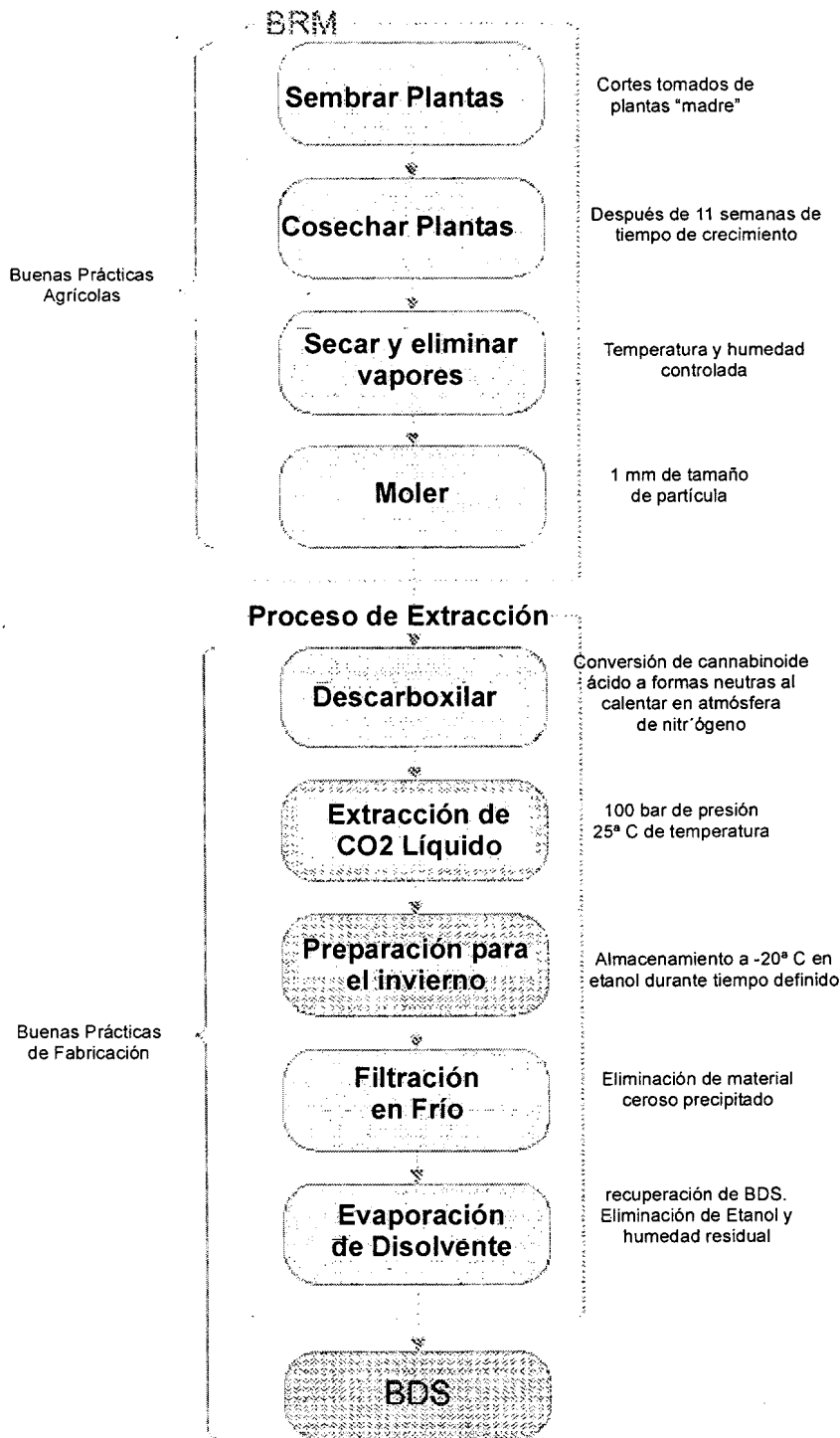
000118

FITOCANABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER**RESUMEN**

Esta invención se relaciona con el uso de fitocannabinoides, ya sea en una forma aislada o en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS) en el tratamiento de cáncer. Preferiblemente el cáncer que se va a tratar es cáncer de próstata, cáncer de mama o cáncer de colon.

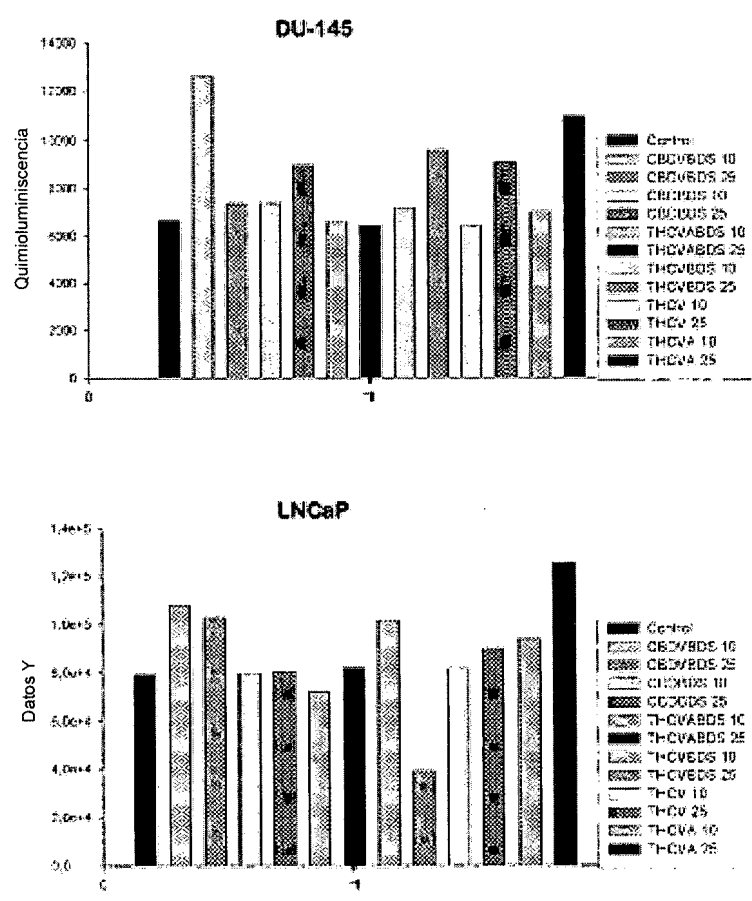
000119

Figura 1: Visión general de la preparación de Sustancia de Fármaco Botánica (BDS)



000120

Figura 2: Efecto de los cannabinoides en la apoptosis en estirpe celular de cáncer de próstata insensible a hormona (DU - 145) y estirpe celular de cáncer de próstata sensible a hormona (LNCaP)

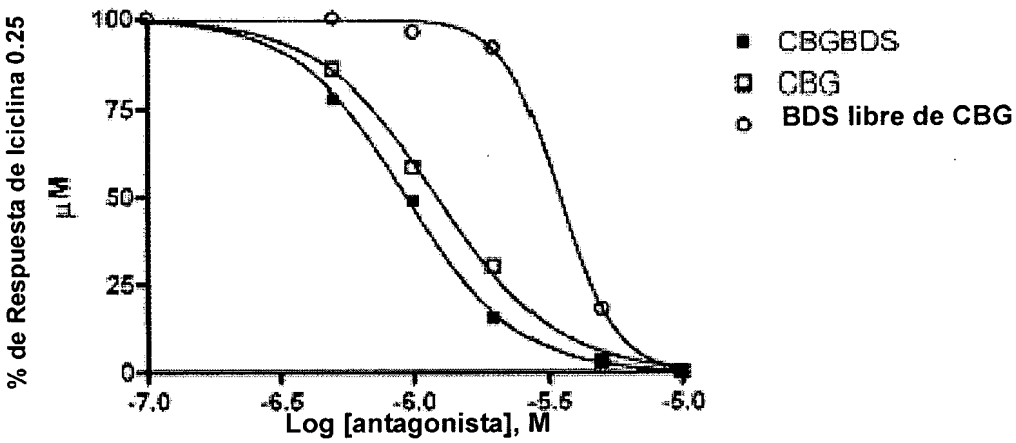


000121

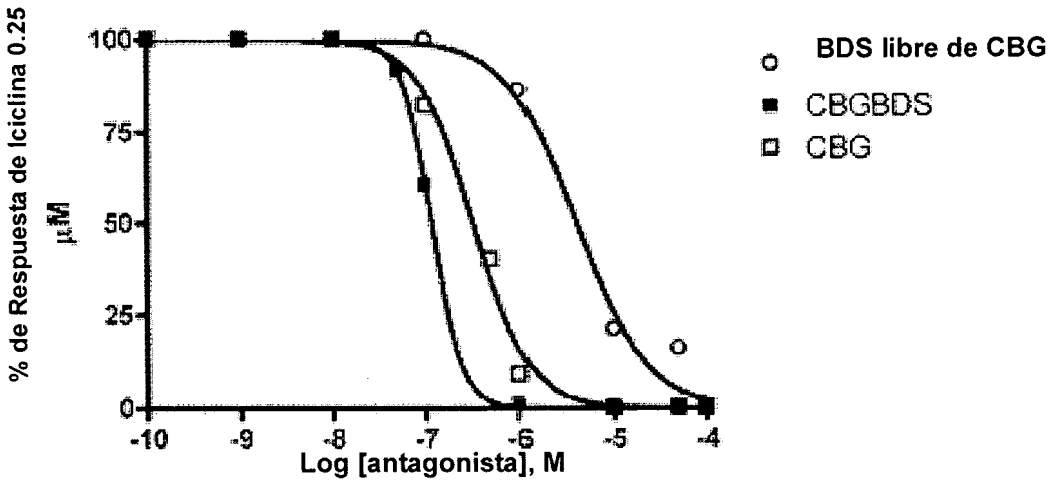
3/12

Figura 3: Efecto de cannabinoide BDS real y reconstituido en el antagonismo TRPM8BDS reconstituido

BDS reconstituido



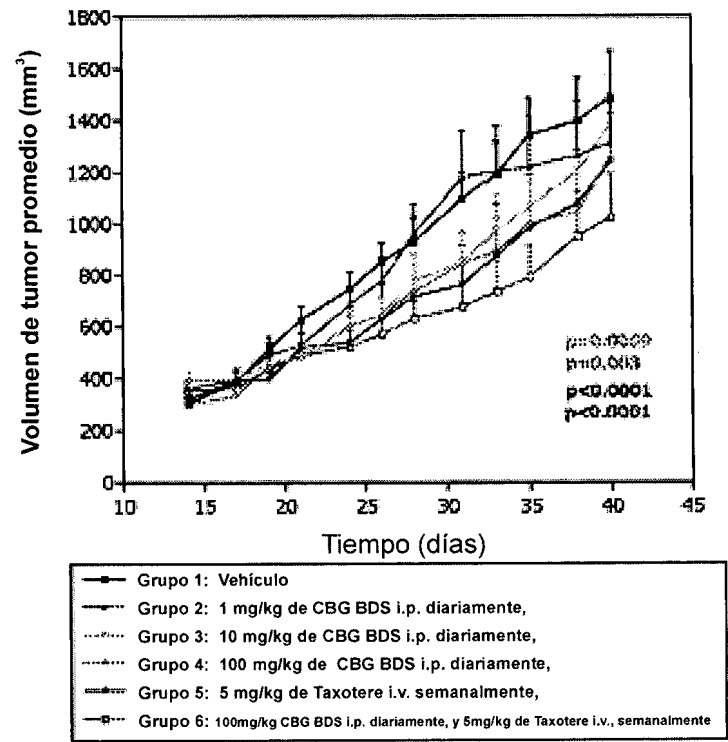
BDS real



000122

Figura 4: Efecto de los cannabinoides solos o en combinación con un agente quimioterapéutico en la estirpe celular de cáncer de próstata insensible a hormona (DU - 145) y la estirpe celular de cáncer de próstata sensible a hormona (LNCaP) en un modelo de xenoinjerto subcutáneo

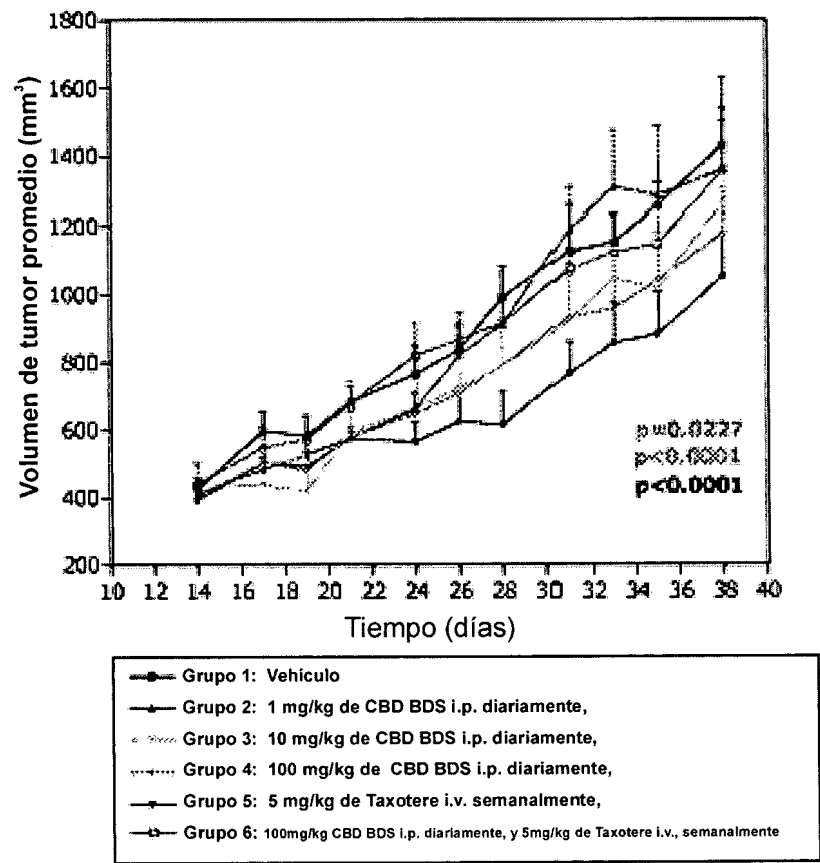
a) CBG BDS solo o en combinación con Taxotere en el modelo de xenoinjerto LNCap



000123

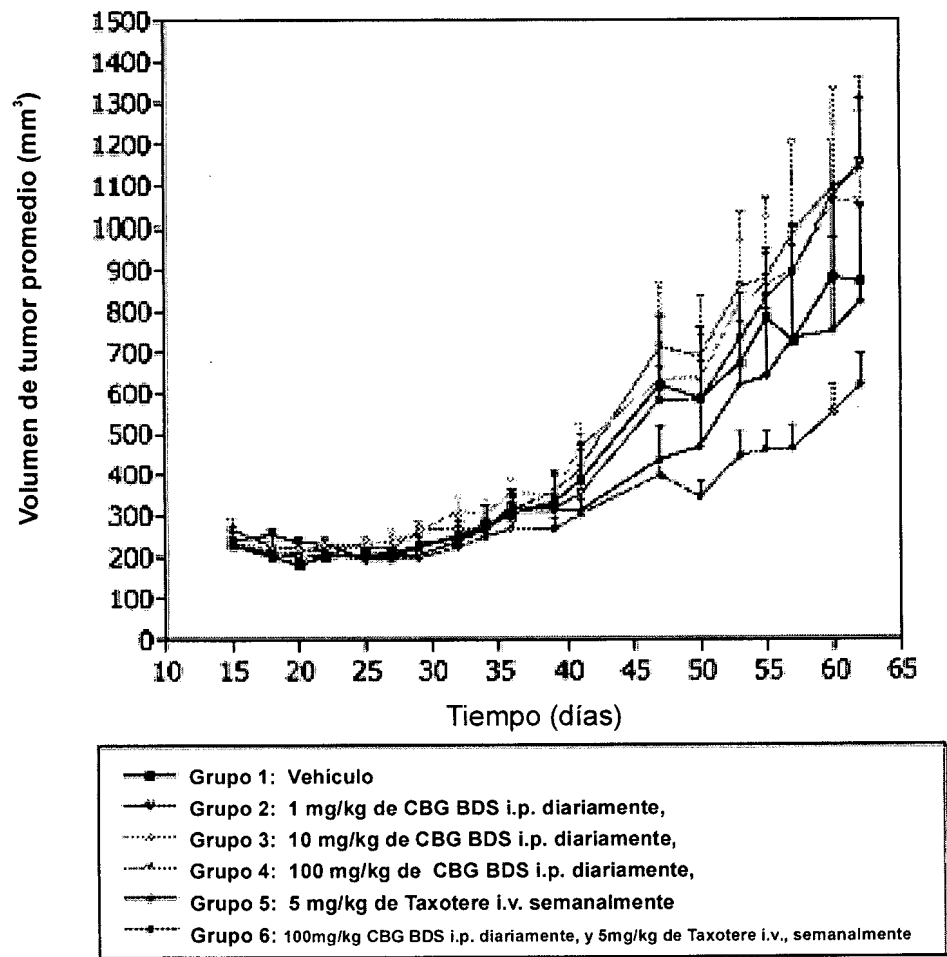
5/12

b) CBD BDS solo o en combinación con Taxotere en el modelo de xenoinjerto LNCap



000124

c) CBG BDS solo o en combinación con Taxotere en el modelo de xenoinjerto DU-145

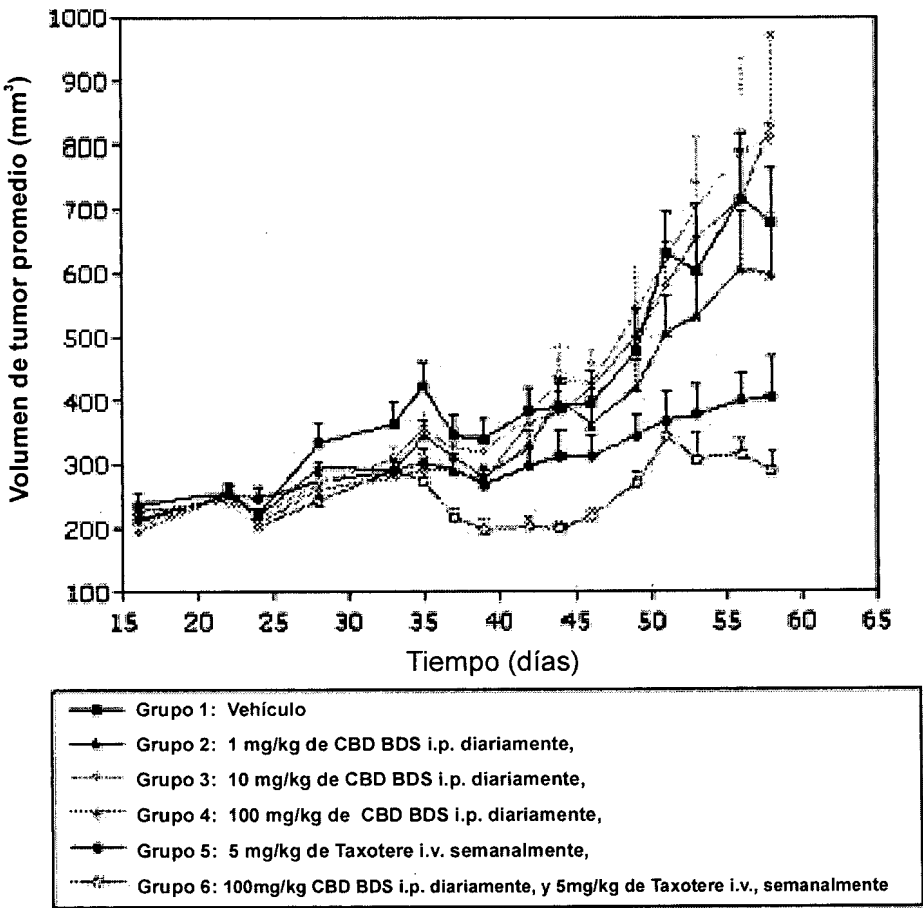


000125

7/12

d) CBD BDS solo o en combinación con Taxotere en el modelo de xenoinjerto DU-145

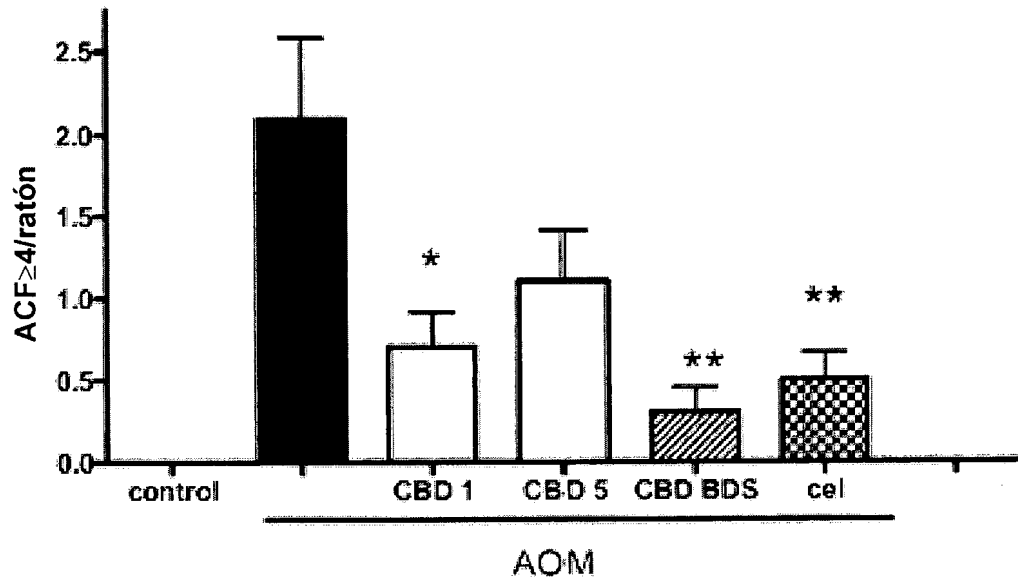
CSU1403: DU145



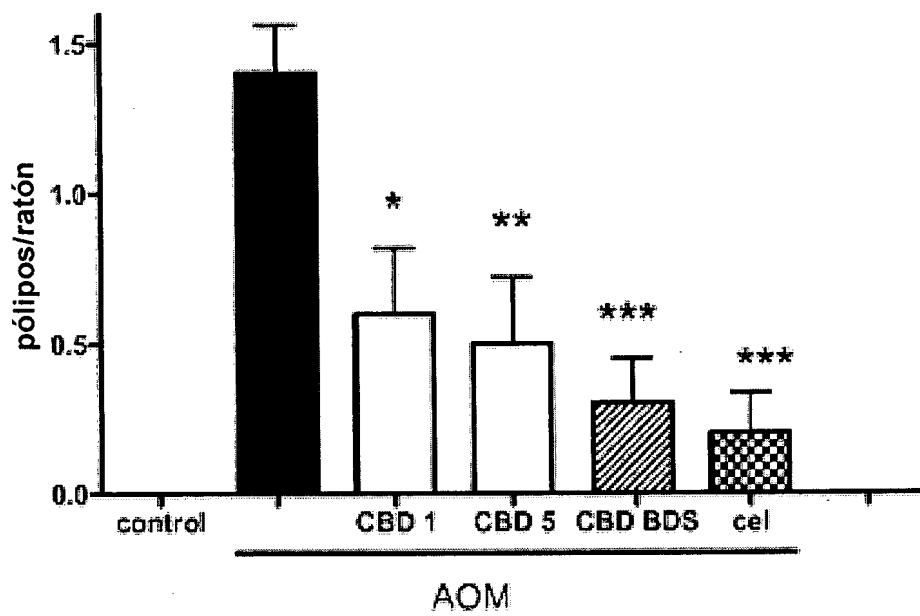
000126

Figura 5: Efecto de los cannabinoides CBD y CBD BDS aislados en la carcinogenia de colon en el ratón

a) Número de foco de cripta aberrante (ACF) por ratón



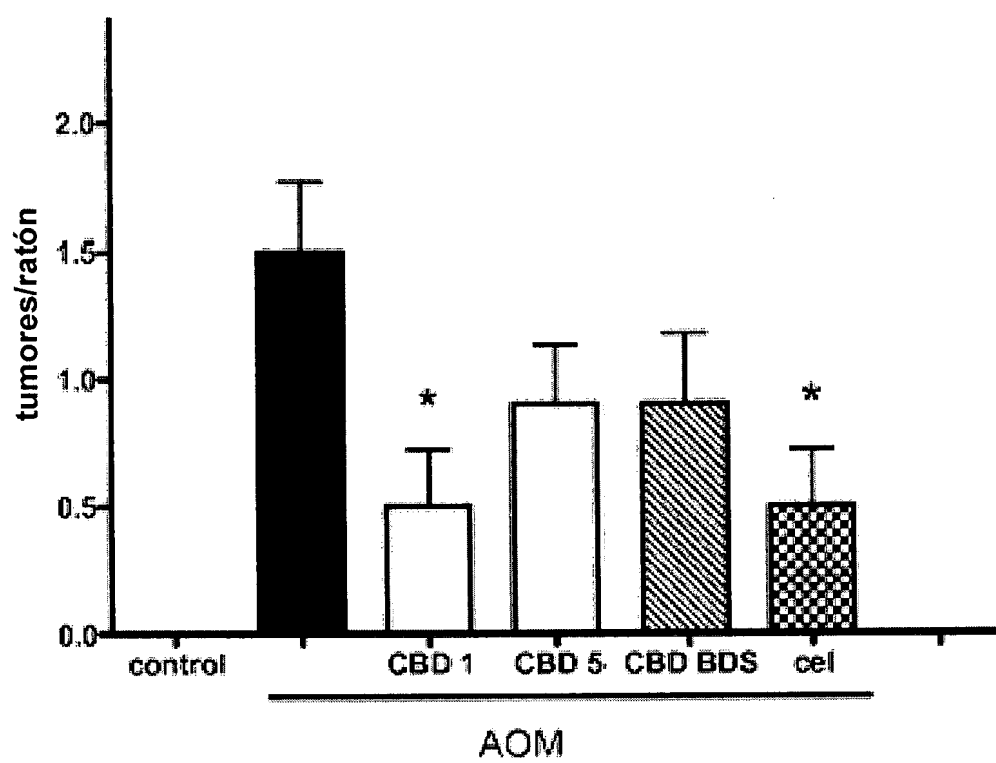
b) Número de pólipos por ratón



000127

9/12

c) Número de tumores por ratón

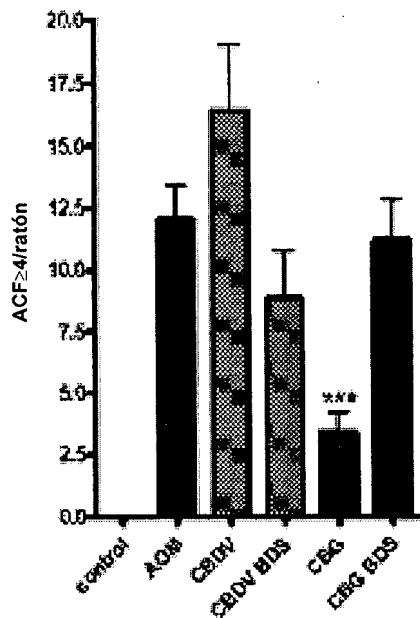


000128

10/12

Figura 6: Efecto de los cannabinoides CBG aislado, CBDV aislado, CBG BDS y CBDV BDS en la carcinogenia de colon en el ratón

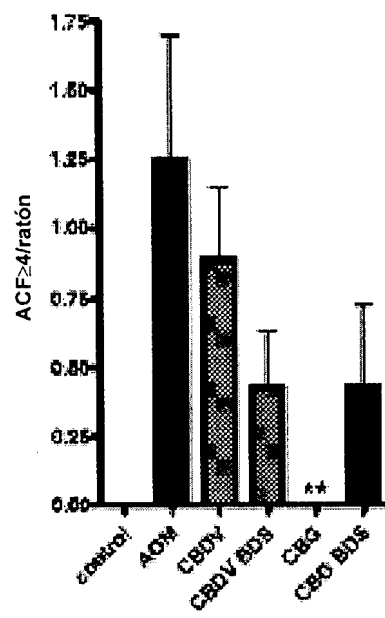
a) Número de foco de cripta aberrante (ACF) por ratón



a) Número de foco de cripta aberrante (ACF) con 4 o más criptas por ratón

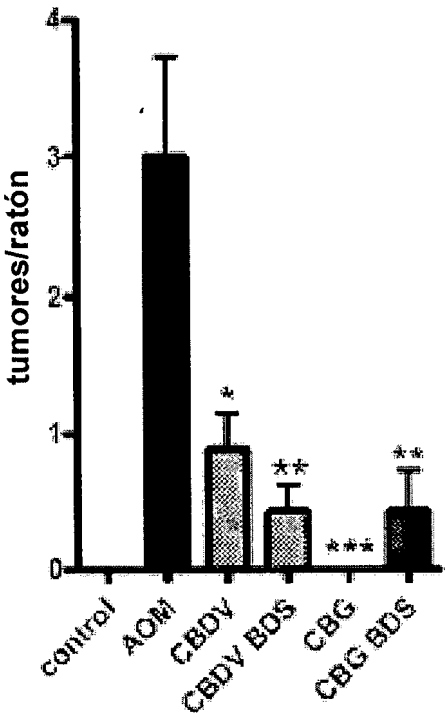
000129

11/12



000130

c) Número de tumores por ratón



000131



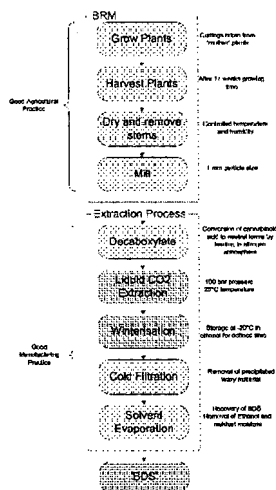
- (51) International Patent Classification:
A61K 31/352 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/GB2011/050487
- (22) International Filing Date:
11 March 2011 (11.03.2011)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
1004137.4 12 March 2010 (12.03.2010) 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, Kan-da-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535 (JP).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **PAROLARO, Daniela** [IT/IT]; University of Insubria, Via Ravasi 2, I-21100 Varese (IT). **MASSI, Paola** [IT/IT]; University of Milan, Via Festa del Perdono 7, I-20122 Milan (IT). **IZZO, Angelo Antonio** [IT/IT]; The University of Naples, Federico II, Corso Umberto I, I-80138 Naples (IT). **BORELLI, Francesca** [IT/IT]; The University of Naples, Federico II, Corso Umberto I, I-80138 Naples (IT). **AVIELLO, Gabriella** [IT/IT]; The University of Naples, Federico II, Corso Umberto I, I-80138 Naples (IT). **DI MARZO, Vincenzo** [IT/IT]; Institute of

Biomolecular Chemistry, National Research Council of Italy, Via Campi Flegrei, 34, I-80078 Pozzuoli (IT). **DE PETROCELLIS, Luciano** [IT/IT]; Institute of Cybernetics, National Research Council of Italy, Via Campi Flegrei 34, I-80078 Pozzuoli (IT). **MORIELLO, Aniello Schiano** [IT/IT]; Institute of Cybernetics, National Research Council of Italy, Via Campi Flegrei 34, I-80078 Pozzuoli (IT). **LIGRESTI, Alessia** [IT/IT]; Institute of Biomolecular Chemistry, National Research Council of Italy, Via Campi Flegrei 34, I-80078 Pozzuoli (IT). **ROSS, Ruth Alexandra** [GB/GB]; The University of Aberdeen, King's College, Regent Walk, Aberdeen AB24 3FX (GB). **FORD, Lesley Ann** [GB/GB]; The University of Aberdeen, King's College, Regent Walk, Aberdeen AB24 3FX (GB). **ANAVI-GOFFER, Sharon** [IL/GB]; The University of Aberdeen, King's College, Regent Walk, Aberdeen AB24 3FX (GB). **GUZMAN, Manuel** [ES/ES]; Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I Facultad de Biología Universidad Complutense de Madrid, Calle José Antonio Novais 2, E-28040 Madrid (ES). **VELASCO, Guillermo** [ES/ES]; Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I Facultad de Biología Universidad Complutense de Madrid, Calle José Antonio Novais 2, E-28040 Madrid (ES). **LORENTE, Mar** [ES/ES]; Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I Facultad de Biología Universidad Complutense de Madrid, Calle José Antonio Novais 2, E-28040 Madrid (ES). **TORRES, Sofía** [ES/ES]; Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I Facultad de Biología Universidad Complutense de Madrid, Calle José Antonio Novais 2, E-28040 Madrid (ES). **KIKUCHI, Tetsuro** [JP/JP]; Otsuka Pharmaceutical Co., Limited, 1-7-1, Doshomachi Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045 (JP).

[Continued on next page]

(54) Title: PHYTOCANNABINOIDS IN THE TREATMENT OF CANCER

Figure 1: Overview of Botanical Drug Substance (BDS) preparation



(57) Abstract: This invention relates to the use of phytocannabinoids, either in an isolated form or in the form of a botanical drug substance (BDS) in the treatment of cancer. Preferably the cancer to be treated is cancer of the prostate, cancer of the breast or cancer of the colon.



GUY, Geoffrey [GB/GB]; GW Pharma Limited, Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ (GB). **STOTT, Collin** [GB/GB]; GW Pharma Limited, Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ (GB). **WRIGHT, Stephen** [GB/GB]; GW Pharma Limited, Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ (GB). **SUTTON, Alan** [GB/GB]; GW Pharma Limited, Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ (GB). **POTTER, David** [GB/GB]; GW Pharma Limited, Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ (GB). **DE MEIJER, Etienne** [NL/GB]; GW Pharma Limited, Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ (GB).

(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, 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).

Published:

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

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

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

To: Harrison Goddard Foote 4th Floor Merchant Exchange 17-19 Whitworth Street West Manchester M1 5WG ROYAUME UNI		Date of mailing <i>(day/month/year)</i> 18.06.2012	
Applicant's or agent's file reference P130129WO		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/GB2011/050487	International filing date <i>(day/month/year)</i> 11.03.2011	Priority date <i>(day/month/year)</i> 12.03.2010	
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.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Marra, Emanuela Tel. +49 89 2399-7235
--	---

000134



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 P130129WO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/GB2011/050487	International filing date (day/month/year) 11.03.2011	Priority date (day/month/year) 12.03.2010	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/352			
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>12</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>14</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	
12.01.2012		18.06.2012	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Pilling, Stephen Telephone No. +49 89 2399-8461 	

000135

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2011/050487

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

1-57 as originally filed

Claims, Numbers

1-67 filed with telefax on 23-04-2012

Drawings, Sheets

1/12-12/12 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
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)).

000136

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2011/050487

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. II Priority

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

see separate sheet

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
☐ restricted the claims.
☒ paid additional fees.
☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee.
☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid.
☐ neither restricted the claims nor paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is:
☐ complied with.
☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
☒ all parts.
☐ the parts relating to claims Nos. .

000137

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/GB2011/050487

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-67</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-56, 61-67</u>
	No: Claims	<u>57-60</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-67</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

000138

Re Item II

Priority

- 1 The subject matter of Invention Subject 5 seems to be disclosed in the present priority document (GB1004137). Hence, the disclosure of document D12 (non-patent-disclosing combination cannabinoid/ temozolomide therapy against glioma) which was published in the priority interval does not appear to form part of the relevant state of the art in respect of this subject matter. This document has therefore not been further taken into account.

Re Item IV

Lack of unity of invention

- 2 There is lack of unity of invention (Rule 13.1 PCT) in respect of the present claims for the following reasons.

Present Claim 1 defines "*A cannabis plant extract comprising a phytocannabinoid containing component and a non-phytocannabinoid containing component, for use in medicine, wherein the phytocannabinoid containing component comprises at least 50% (w/w) of the cannabis plant extract and in which the principle is not tetrahydrocannabinol (THC) or cannabidiol (CBD), and the non-phytocannabinoid containing component comprises at least 15% (w/w) of the cannabis plant extract and further comprises a monoterpene fraction comprising a principle monoterpene which is selected from myrcenes or pinenes and a sesquiterpene fraction comprising a principle sesquiterpene which is selected from caryophyllenes or humulenes.*"

On the basis of the present application, in particular the wording of this claim (referring to medicine) and the description (see §0001) it appears that this extract is provided in order to address a technical problem involving the prevention and/or treatment of cancer.

000139

In contrast present Claim 40 is directed towards "*One or more phytocannabinoids for use in the treatment of hormone insensitive prostate cancer, wherein the one or more phytocannabinoids are selected from the group consisting of: Tetrahydrocannabivarin (THCV) in either an isolated form or in the form of a botanical drug substance (BDS); Cannabidivarin (CBDV) in either an isolated form or in the form of a BDS; Tetrahydrocannabivarinic acid (THCVA) in the form of an isolated phytocannabinoid; Tetrahydrocannabinolic acid (THCA) in the form of a BDS; Cannabidiolic acid (CBDA) in the form of a BDS; Cannabigerol (CBG) in the form of a BDS; and Cannabichromene (CBC) in the form of a BDS.*"

On the basis of the wording of this claim referring to the treatment of "*hormone insensitive prostate cancer*" it appears that the underlying technical problem overlaps with that underlying present Claim 1 (see above). In this case however, the technical problem is solved in a different way, *i.e.* by providing particular compounds (particular phytocannabinoids also in isolated form) whereas according to Claim 1 the technical problem is solved by providing an extract with a particular composition including a phytocannabinoid in combination with non-phytocannabinoid containing components. Thus it is clear that the compositions provided according to present Claim 40 may have a different composition (in terms of different components) to those provided according to Claim 1. Hence, the solutions according to present Claims 1 and 40 cannot be accepted as being the same. Thus there is no unifying inventive concept (same problem-solution, Rule 13.1 PCT) linking the subject matter of Claims 1 and 40. Lack of unity therefore arises *a priori*.

- 3 It is further noted that the documents cited herewith show that phytocannabinoids have previously been used to treat cancer (even prostate/ breast/ colon cancer; see GB2460672, *i.e.* D2 or GB2448535, *i.e.* D3). Hence, even in respect of any overlap of claimed compositions there can be no special technical feature linking the subject matter of Claims 1 and 40 leading to a finding of lack of unity *a posteriori*.
- 4 Similar comments apply in respect of the subject matter of Claim 57 wherein a further different compound, *i.e.* CBGA is provided for use in the treatment of breast cancer. Since again a different compound is defined there can again be

000140

no unifying inventive concept linking the subject matter of Claim 57 with the subject matter of any of the previous claims. Similarly taking into account the disclosure of the prior art documents referred to previously there is also no special technical feature linking the subject matter of Claim 57 with any of the preceding claims leading to a finding of lack of unity *a posteriori*.

5 Similar comments apply also in respect of the subject matter of Claims 61/64 defining further different compounds/combinations of compounds for treating different diseases leading to a corresponding finding of lack of unity *a posteriori/ a priori* in respect of these claims.

6 Thus, there is no technical relationship involving one or more of the same or corresponding special technical features (Rule 13.2 PCT) between the subject-matter of the following groups of claims:

1. claims: 1-39

A cannabis plant extract comprising a phytocannabinoid containing component and a non-phytocannabinoid containing component, for use in medicine, wherein the phytocannabinoid containing component comprises at least 50% (w/w) of the cannabis plant extract and in which the principle is not tetrahydrocannabinol (THC) or cannabidiol (CBD), and the non-phytocannabinoid containing component comprises at least 15% (w/w) of the cannabis plant extract and further comprises a monoterpene fraction comprising a principle monoterpene which is selected from myrcenes or pinenes and a sesquiterpene fraction comprising a principle sesquiterpene which is selected from caryophyllenes or humulenes; associated uses/methods

2. claims: 40-56

One or more phytocannabinoids for use in the treatment of prostate cancer, optionally in combination with a further therapy; associated uses/methods

3. claims: 57-60

CBGA for use in the treatment of breast cancer; associated uses/methods

4. claims: 61-63

000141

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

International application No.

PCT/GB2011/050487

An isolated cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabidivarin (CBDV), CBD botanical drug substance (BDS), CBG BDS and / or CBDV BDS for use in the treatment of aberrant crypts in the colon/colon polyps; associated uses/methods.

5. claims: 64-67

A combination of phytocannabinoids together with temozolamide wherein either is used at a sub effective dose, for use in the treatment of a glioma; associated uses/methods

The following comments relate to all invention subjects (1 to 5) as set out herein above.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement

- 7 The documents cited in the International Search Report (ISR) are consecutively numbered D1 to D14 in the order of their listing. If not indicated otherwise, reference is made to the passages cited in said ISR.
- 8 Claims 39, 47, 56, 60, 63 and 67 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. 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.

000142

Invention Subject 1: Claims: 1 to 39

- 9 None of the presently available prior art documents appears to disclose a composition according to present Claim 1. Although the composition of document D4 (see page 4 therein) may comprise non-THC/CBD cannabinoids such as CBDA and in combination with terpenes, there is no clear disclosure of any composition comprising each of the ingredients of present Claim 1 in the defined proportions. Thus, the subject matter of Claims 1 to 39 is new (Article 33(2) PCT).
- 10 Taking into account the general technical effects of the present invention, which appears to be to provide compositions for use in the treatment of cancer it appears that either of documents D2 and /or D3 would be the closest prior art documents. These documents disclose compositions comprising cannabinoids but fail to disclose any compositions comprising the non phytocannabinoid components of present Claim 1. The Applicant seems to have shown that the inclusion of the non-phytocannabinoid components present in extracts increases the anticancer therapeutic effects of the phytocannabinoid component (see Examples 5, 6, 7 and 10). This could not have apparently been predicted on the basis of the presently available prior art.
- 11 Thus the subject matter of Claims 1 to 39 presently appears to be inventive (Article 33(3) PCT)

Invention Subject 2: Claims: 40 to 56

- 12 None of the prior art documents disclose the subject matter of Claims 40 to 56. Hence the subject matter of these claims is new (Article 33(2) PCT). With reference to D8, this document discloses diseases to be treated as part of a long list and the cannabinoids as part of a further long list of therapeutic agents, *i.e.* a selection from two lists of some length is required to arrive at the presently claimed subject matter. Hence, this document has not been cited in respect of lack of novelty.

000143

- 13 With reference to Claims 40 to 47; it appears that none of the prior art documents clearly discloses the use of the presently defined list of cannabinoids to treat the hormone insensitive form of prostate cancer. Document D3 appears to disclose only the treatment of hormone sensitive cancer while document D8 only discloses the treatment of prostate cancer as part of a long list of conditions to be treated and there is no clear teaching or suggestion towards the treatment of the hormone insensitive form of prostate cancer. The subject matter of Claims 40 to 47 seems to be supported by the evidence of present Examples 3, 7 and 8 which seem to show a cytotoxic effect for phytocannabinoids in hormone insensitive prostate cancer cells. Thus, the subject matter of Claims 40 to 47 appears to be inventive (Article 33 (3) PCT).
- 14 With reference to the subject matter of Claims 48 to 56, the closest prior art appears to be document D3 since this document discloses the treatment of TRPM8 dependent, *i.e.* hormone sensitive prostate cancer, by administering a cannabinoid containing plant extract, *i.e.* a BDS, comprising CBD, CBG, CBC, THCV, CBDV or CBDA (see page 10 line 31 to page 11 line 18). Alternatively these cannabinoids can be provided in isolated form (see page 12 lines 23 to 24). Thus the difference between the disclosure of document D3 and the subject matter of the claims is the further combination of the extract with a chemotherapeutic agent and/or an antiandrogen. The submission of the Applicant that Example 8 shows a synergistic effect for the combination of cannabinoids in combination with either taxotere (a chemotherapeutic) or bicalutamide (an antiandrogen) have been accepted. Thus the objective technical problem to be solved is the provision of synergistically improved anti cancer treatments. Since document D3 does not suggest or teach towards any combinations of cannabinoids with any further agents it would appear that the presently claimed subject matter cannot be obviously derived from the prior art. Hence the subject matter of Claims 48 to 56 is inventive (Article 33 (3) PCT).

000144

Invention Subject 3: Claims: 57 to 60

- 15 None of the prior art documents disclose the subject matter of Claims 57 to 60. Hence the subject matter of these claims is new (Article 33(2) PCT). It may be helpful to note that the disclosure of document D8 has not been further relied on for lack of novelty for similar reasoning as outlined herein above in respect of Invention subject 2.
- 16 The closest prior art seems to be document D3 which describes the use of CBG for the treatment of cancer of the breast (see page 11 lines 3 to 13). Thus, the question of inventive step seems to turn on the issue of whether it would have been obvious to replace cannabigerol (CBG) by cannabigerolic acid (CBGA). Since document D3 teaches the anticancer effects of cannabinoids including those found in plant extracts and in so far as CBGA is found in plant extracts it would seem that the skilled man would have considered CBGA to highly likely to have anticancer properties with a reasonable expectation of success. There seemed to have been no reason for a skilled worker to have considered that converting CBG to the acid form would have eliminated its therapeutic properties. In this regard, it is also noted that the present Applicant seems to also assume similar properties for cannabinoid derivatives including neutral and acid forms (see present Claims 43 and 44). Thus, since the skilled man is normally taken to be the same for the purposes of assessing inventive step and sufficiency of disclosure, there seems to be a "squeeze" wherein a finding of inventive step for the present claims would mitigate against *inter alia* insufficiency of disclosure for many of the present claims. Thus, the subject matter of Claims 57 to 60 is not inventive in view of the disclosure of document D3 (Article 33(3) PCT).

Invention Subject 4: Claims: 61 to 63

- 17 Document D3 describes the use of CBD, CBG, CBDV as a plant extract or in purified form for the prevention of colon cancer (see page 11 lines 3 to 13 and page 12 lines 23 to 24). Since the definition of the treatment of aberrant crypts and colon polyps in the present claims seems to be more specific than the disclosure of document D3, it is considered that the subject matter of these claims is new (Article 33(2) PCT)

000145

- 18 It may be helpful to note that the disclosure of document D8 has not been further relied on for lack of novelty for similar reasoning as outlined herein above in respect of Invention subject 2
- 19 Since none of the prior art documents clearly disclose any effect of cannabinoids in treating aberrant crypts/colon polyps and these technical effects seems to be supported by experimental evidence (see Example 10), it appears that inventive can be acknowledged in respect of the subject matter of Claims 61 to 63. (Article 33(3) PCT).

Invention Subject 5: Claims: 64 to 67

- 20 None of the prior art documents disclose the subject matter of Claims 64 to 67. Hence the subject matter of these claims is new (Article 33(2) PCT).
- 21 The closest prior art documents appear to be document D2 (see page 5 line 25 to page 6 line 9, page 8 line 10 to 12, page 8 lines 26 to 28) describing the treatment of glioma involving the administration of one or more cannabinoids in combination with a non-cannabinoid chemotherapeutic agent. Although the cannabinoids mentioned include THC and CBD and the non-cannabinoid chemotherapeutic agents include temozolomide there seems to be no teaching or suggestion towards this particular triple combination. The submission of the Applicant that Tables 12.2 and 13.2 shows a synergistic effect for the combination of THC with CBD and temozolide have been accepted. Thus the objective technical problem to be solved is the provision of synergistically improved anti cancer treatments. Since document D2 does not suggest or teach towards any combinations of cannabinoids, e.g. THC with CBD, with any further agents it would appear that the presently claimed subject matter cannot be obviously derived from the prior art. Hence the subject matter of Claims 64 to 67 is inventive (Article 33(3) PCT).

000146

Printed: 13-06-2012

ISOREPLY

PCT/GB 2011/050 487

23-APR-2012 16:29 FROM HGF MANCHESTER

TO EPO MUNICH

P.01/29



Harrison Goddard Foote
Patent and Trade Mark
Attorneys

European Patent Office
80298 MUNICH
Germany

23 April 2012

Your ref:
Our ref: AWE/P130129WO

By Fax: 0049 89 2399 4465 or 00 4
Sender: Karen Russell
Pages: 29

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/GB2011/050487
PHYTOCANNABINOIDS IN THE TREATMENT OF CANCER
GW Pharma Limited and Otsuka Pharmaceutical Co., Limited

In reply to the Written Opinion of the International Preliminary Authority dated 21 February 2012 we set out below our further comments in response thereto.

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 inventions are set out below.

Re Item I – Basis of the opinion

The IPEA was unable to find basis for the term 'sub-maximal' in claims 78, 79 and 81, although this term is used in Example 12, the applicant has amended these claims to refer to 'sub-effective' as previously claimed.

Re Item 2 – Priority

We note that D12 has not been further taken into account.

Re Item IV – Lack of unity of invention

The Written Opinion raised a lack of unity of objection. The IPEA has of course recognised that demands were filed in respect of each of the five identified inventions as set out below:

Invention 1 – original claims 1 to 39;

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 4901
Email: hgf-manchester@hgf.com

www.hgf.com 000147

Duration: 23.04.2012 18:23:45 - 23.04.2012 18:30:26. This page 1 of 29 was completed at 23.04.2012 18:24:01

Received at the EPO on Apr 23, 2012 18:30:26. Page 1 of 29

2
23 April 2012

Invention 2 – original claims 40 to 68;
Invention 3 – original claims 69 to 72;
Invention 4 – original claims 73 to 77; and
Invention 5 – original claims 78 to 81.

Re Item V

Invention 1 – claims 1 to 39

It is noted from paragraphs 10 to 12 that the claims are considered both novel and inventive.

Invention 2 – claims 40 to 69, new claims 40 to 56

With reference to paragraphs 13 and 15 claims 40 to 47 have been deleted without prejudice to their further prosecution.

It is noted from paragraph 16 that claims 48 to 55 (new claims 40 to 47) which describe the use of cannabinoids to treat hormone in-sensitive prostate cancer are novel and inventive.

With reference to paragraph 15, it is submitted that the data shown with reference to the CBD and CBG BDS in combination with the chemotherapeutic agent taxotere (Example 8, Figures 4 (a to d)) is synergistic. All of the figures clearly show the effect of the combination of the cannabinoids with the taxotere which reduced the tumour volume significantly.

In addition Example 8, Figures 4 (e to f) demonstrate that the combination of CBD BDS plus the anti-androgen bicalutamide show a reduced volume of tumour over the study period therefore resulting in a more than additive effect.

The Examiner states in paragraph 16 that the exception to the lack of inventiveness of the combination of two active agents is that they show a synergistic therapeutic benefit which could not have been predicted on the basis of the prior art.

Accordingly claims 56 to 68 (new claims 49 to 56) have been amended as shown in track change to reflect the data and synergism provided in the application.

Invention 3 – claims 69 to 72, new claims 57 to 60

With reference to paragraphs 17 to 19, claims 69 to 72 (new claims 57 to 60) have been amended to refer solely to the phytocannabinoid acid CBGA. Reference to THCV and CBDV have been deleted without prejudice to their further prosecution.

The claims as amended are therefore now novel and inventive over the cited art.

Invention 4 – claims 73 to 77, new claims 61 to 63

With reference to paragraphs 22 and 23 where the IPEA deems claims 75 and 76 to be novel and inventive, the claims have been amended to refer to the selected cannabinoids for use in the treatment of aberrant crypts in the colon or colon polyps.

148

3
23 April 2012

Invention 5 – claims 78 to 81, new claims 64 to 67

With reference to paragraphs 24 and 25, document D2 demonstrates the improved efficacy of THC in combination with either CBD, the selective estrogen receptor modulator tamoxifen or the alkylating agent cisplatin (Figures 1, 2 and 3 of document D2). The referenced alkylating agents include 24 separately identified compounds, one of which is temozolamide.

In contrast to what is disclosed in D2 the present application demonstrates the triple combination of THC, CBD and specifically the alkylating agent temozolamide. Clearly this triple combination is a novel (and inventive) selection over what is disclosed in D2. It could not have been predicted from D2 that this particular triple combination would demonstrate such strong synergy, see Tables 12.2 and 13.2.

Document D11 proposes that it is "conceivable that combined therapies could provide better results than single agent therapies" suggesting for example that THC plus temozolamide might exert a more potent clinical impact than either THC or temozolamide alone. It does not suggest triple combinations.

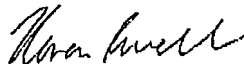
Re Item VIII

With regard to the Examiner's comment on the clarity of the phrase "sub-effective" drugs are approved with an effective dose range for that particular drug. Where two drugs are used in combination it is possible to use each at a lower dose than would be used were the individual drug used alone. Accordingly, and with reference to the supporting data in Example 12 Table 12.2, it should be readily apparent that the combination includes the individual compounds at individual doses which would be ineffective were the individual drugs to be used alone. Thus with reference to Table 12.2 at a dose of 1uM THC and CBD alone had no effect on cell viability and TMZ at a dose of 100uM reduced cell viability from 100 to 82%. However when the three drugs are used in combination the cell viability is reduced by 62% to 38%. Accordingly it is submitted that the term would be readily understood.

The spelling of temozolamide has been corrected.

In view of the amendments made and arguments submitted we look forward to receiving a favourable IPRP for all five inventions, as now claimed.

Yours faithfully



Karen Russell
European Patent Attorney
For and on behalf of Harrison Goddard Foote
Association No. 145

Encs: Amended claims (clean and track changed)

000148
149

CLAIMS

1. A cannabis plant extract comprising a phytocannabinoid containing component and a non-phytocannabinoid containing component, for use in medicine, wherein the phytocannabinoid containing component comprises at least 50% (w/w) of the cannabis plant extract and in which the principle is not tetrahydrocannabinol (THC) or cannabidiol (CBD), and the non-phytocannabinoid containing component comprises at least 15% (w/w) of the cannabis plant extract and further comprises a monoterpene fraction comprising a principle monoterpene which is selected from myrcenes or pinenes and a sesquiterpene fraction comprising a principle sesquiterpene which is selected from caryophyllenes or humulenes.
2. The use of a cannabis plant extract comprising a phytocannabinoid containing component and a non-phytocannabinoid containing component, for use in the manufacture of a medicament for use in medicine, wherein the phytocannabinoid containing component comprises at least 50% (w/w) of the cannabis plant extract and in which the principle is not tetrahydrocannabinol (THC) or cannabidiol (CBD), and the non-phytocannabinoid containing component comprises at least 15% (w/w) of the cannabis plant extract and further comprises a monoterpene fraction comprising a principle monoterpene which is selected from myrcenes or pinenes and a sesquiterpene fraction comprising a principle sesquiterpene which is selected from caryophyllenes or humulenes.
3. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claims 1 and 2, for use in the treatment of cancer.
4. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claims 1 to 3, wherein the principle monoterpene sub-fraction comprises myrcenes and the secondary monoterpene sub-fraction comprises pinenes.
5. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claims 1 to 4, wherein the principle monoterpenes sub-fraction comprises both myrcenes and pinenes.

000149

150

6. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in any of the preceding claims, wherein the principle sesquiterpene sub-fraction comprises caryophyllenes and secondary sesquiterpene sub-fraction comprises humulenes.
7. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in any of the preceding claims, wherein the principle phytocannabinoid is selected from the group consisting of: tetrahydrocannabivarin (THCV), cannabidiol (CBD), cannabigerol propyl variant (CBGV), tetrahydrocannabivarinic acid (THCVA), tetrahydrocannabinolic acid (THCA), cannabidiolic acid (CBDA), cannabigerol (CBG) and cannabichromene (CBC).
8. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in any of the preceding claims, wherein the non-phytocannabinoid containing component further comprises one or more compounds from the group consisting of: diterpenes; triterpenes; sterols; triglycerides; alkanes; squalenes; tocopherols; and carotenoids.
9. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in any of the preceding claims, wherein the principle phytocannabinoid is CBG and the phytocannabinoid containing component comprises 61-75% (w/w) of the cannabis plant extract.
10. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 9, comprising greater than 88% (w/w) CBG of the total phytocannabinoid fraction.
11. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in any of claims 1 to 8, wherein the principle phytocannabinoid is CBC and the phytocannabinoid containing component comprises 49-60% (w/w) of the cannabis plant extract.
12. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 11, comprising 71-87% (w/w) CBC of the total phytocannabinoid fraction.

000150

13. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 12, which further comprises the secondary phytocannabinoids CBD and cannabicyclol (CBL).
14. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 13, wherein the CBD comprises 6.5-8% (w/w) of the total phytocannabinoid fraction and the CBL comprises 5.8-7.1 (w/w) of the total phytocannabinoid fraction.
15. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in any of claims 1 to 8, wherein the principle phytocannabinoid is THCV and the phytocannabinoid containing component comprises 74-85% (w/w) of the cannabis plant extract.
16. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 15, comprising 71-87% (w/w) THCV of the total phytocannabinoid fraction.
17. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 16, which further comprises the secondary phytocannabinoid THC.
18. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 17, wherein the THC comprises 14.8-18% (w/w) of the total phytocannabinoid fraction.
19. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in any of claims 1 to 8, wherein the principle phytocannabinoid is CBDV and the phytocannabinoid containing component comprises 64-78% (w/w) of the cannabis plant extract.
20. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 19, comprising 52-64% (w/w) CBDV of the total phytocannabinoid fraction.

000151
152

21. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 20, which further comprises the secondary phytocannabinoids CBD and cannabichromene propyl variant (CBCV).
22. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 21, wherein the CBD comprises 22.4-27.4% (w/w) of the total phytocannabinoid fraction and the CBCV comprises 5.5-6.7 (w/w) of the total phytocannabinoid fraction.
23. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in any of claims 1 to 8, wherein the principle phytocannabinoid is CBGV and the phytocannabinoid containing component comprises 54-66% (w/w) of the cannabis plant extract.
24. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 23, comprising 68-84% (w/w) CBGV of the total phytocannabinoid fraction.
25. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 24, which further comprises the secondary phytocannabinoid CBG.
26. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 25, wherein the CBG comprises 19-23% (w/w) of the total phytocannabinoid fraction.
27. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in any of claims 1 to 8, wherein the principle phytocannabinoid is THCA and the phytocannabinoid containing component comprises 54-66% (w/w) of the cannabis plant extract.
28. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 27, comprising 71-86% (w/w) THCA of the total phytocannabinoid fraction.
29. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 28, which further comprises the secondary phytocannabinoid THC.

30. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 29, wherein the THC comprises 13.4-16.4% (w/w) of the total phytocannabinoid fraction.
31. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in any of claims 1 to 8, wherein the principle phytocannabinoid is CBDA and the phytocannabinoid containing component comprises 71-85% (w/w) of the cannabis plant extract.
32. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 31, comprising 78-86% (w/w) CBDA of the total phytocannabinoid fraction.
33. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 32, which further comprises the secondary phytocannabinoid CBD.
34. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 33, wherein the CBD comprises 6.1-7.5% (w/w) of the total phytocannabinoid fraction.
35. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in any of claims 1 to 8, wherein the principle phytocannabinoid is THCVA and the phytocannabinoid containing component comprises 62-75% (w/w) of the cannabis plant extract.
36. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 35, comprising 53-65% (w/w) THCVA of the total phytocannabinoid fraction.
37. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 35, which further comprises the secondary phytocannabinoid THCV.

000153

156

38. A cannabis plant extract or the use of a cannabis plant extract as claimed in claim 37, wherein the THCV comprises 17.3-21.2% (w/w) of the total phytocannabinoid fraction.
39. A method of treating a patient comprising administering a therapeutically effective amount of 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 the non-phytocannabinoid containing component comprises at least 15% (w/w) of the cannabis plant extract and further comprises a monoterpene fraction in which a principle monoterpene is selected from myrcenes or pinenes and a sesquiterpene fraction, and a principle sesquiterpene is selected from caryophyllenes or humulenes to the patient.
40. One or more phytocannabinoids, for use in the treatment of hormone insensitive prostate cancer, wherein the one or more phytocannabinoids are selected from the group consisting of:
- Tetrahydrocannabivarin (THCV) in either an isolated form or in the form of a botanical drug substance (BDS);
 - Cannabidivarin (CBDV) in either an isolated form or in the form of a BDS;
 - Tetrahydrocannabivarinic acid (THCVA) in the form of an isolated phytocannabinoid;
 - Tetrahydrocannabinolic acid (THCA) in the form of a BDS;
 - Cannabidiolic acid (CBDA) in the form of a BDS;
 - Cannabigerol (CBG) in the form of a BDS; and
 - Cannabichromene (CBC) in the form of a BDS.
41. The use of one or more phytocannabinoids for use in the manufacture of a medicament to treat of hormone insensitive prostate cancer, wherein the one or more phytocannabinoids are selected from the group consisting of:
- Tetrahydrocannabivarin (THCV) in either an isolated form or in the form of a botanical drug substance (BDS);
 - Cannabidivarin (CBDV) in either an isolated form or in the form of a BDS;
- 000154
155

- Tetrahydrocannabivarinic acid (THCVA) in the form of an isolated phytocannabinoid;
 - Tetrahydrocannabinolic acid (THCA) in the form of a BDS;
 - Cannabidiolic acid (CBDA) in the form of a BDS;
 - Cannabigerol (CBG) in the form of a BDS; and
 - Cannabichromene (CBC) in the form of a BDS.
42. The one or more phytocannabinoids or the use of one or more phytocannabinoids as claimed in claim 40 or 41, wherein the one or more phytocannabinoids are propyl variant phytocannabinoids.
43. The one or more phytocannabinoids or the use of one or more phytocannabinoids as claimed in claim 40 or 41, wherein the one or more phytocannabinoids are in an acid form.
44. The one or more phytocannabinoids or the use of one or more phytocannabinoids as claimed in claims 40 to 43, wherein the one or more phytocannabinoids are in a neutral or decarboxylated form.
45. The one or more phytocannabinoids or the use of one or more phytocannabinoids as claimed in claim 40 or 41, wherein the phytocannabinoid is CBG and is in the form of a BDS.
46. The one or more phytocannabinoids or the use of one or more phytocannabinoids as claimed in claim 40 or 41, wherein the phytocannabinoid is CBDV and is in the form of a BDS.
47. A method of treating a patient with hormone insensitive prostate cancer comprising administering an effective amount of one or more phytocannabinoids, wherein the one or more phytocannabinoids are selected from the group consisting of:
- Tetrahydrocannabivarin (THCV) in either an isolated form or in the form of a botanical drug substance (BDS);
 - Cannabidivarin (CBDV) in either an isolated form or in the form of a BDS;

000155 156

- Tetrahydrocannabivarinic acid (THCVA) in the form of an isolated phytocannabinoid;
 - Tetrahydrocannabinolic acid (THCA) in the form of a BDS;
 - Cannabidiolic acid (CBDA) in the form of a BDS;
 - Cannabigerol (CBG) in the form of a BDS; and
 - Cannabichromene (CBC) in the form of a BDS to the patient.
48. One or more phytocannabinoids in combination or as an adjunct therapy with a chemotherapeutic agent and / or an anti-androgen for use in the treatment of prostate cancer, wherein the one or more phytocannabinoids are selected from the group consisting of:
- Cannabigerol (CBG) in the form of a BDS; and
 - Cannabidiol (CBD) in the form of a BDS.
49. The use of one or more phytocannabinoids in combination or as an adjunct therapy with a chemotherapeutic agent and / or an anti-androgen, for use in the manufacture of a medicament to treat of prostate cancer, wherein the one or more phytocannabinoids are selected from the group consisting of:
- Cannabigerol (CBG) in the form of a BDS; and
 - Cannabidiol (CBD) in the form of a BDS.
50. The one or more phytocannabinoids or the use of one or more phytocannabinoids as claimed in claim 48 or 49, wherein the phytocannabinoid is CBG in the form of a BDS.
51. The one or more phytocannabinoids or the use of one or more phytocannabinoids as claimed in claim 48 or 49, wherein the phytocannabinoid is CBD in the form of a BDS.

000156
157

52. The one or more phytocannabinoids or the use of one or more phytocannabinoids as claimed in any of claims 49 to 51, wherein the chemotherapeutic agent is a mitotic inhibitor.
53. The one or more phytocannabinoids or the use of one or more phytocannabinoids as claimed in claim 52, wherein the mitotic inhibitor is from the taxane drug class.
54. The one or more phytocannabinoids or the use of one or more phytocannabinoids as claimed in claim 53, wherein the mitotic inhibitor from the taxane drug class is taken from the group: docetaxel; larotaxel; ortataxel; paclitaxel; and tesetaxel.
55. The one or more phytocannabinoids or the use of one or more phytocannabinoids as claimed in any of claims 49 to 54, for the purpose of slowing down the growth or reducing the volume of a prostate cancer tumour.
56. A method of treating a patient with prostate cancer comprising administering an effective amount of one or more phytocannabinoids, in combination or as an adjunct therapy with a chemotherapeutic agent and / or an anti-androgen, wherein the one or more phytocannabinoids are selected from the group consisting of:
- Cannabigerol (CBG) in the form of a BDS; and
 - Cannabidiol (CBD) in the form of a BDS to the patient.
57. The phytocannabinoid acid cannabigerolic acid (CBGA), for use in the treatment of breast cancer.
58. The use of the phytocannabinoid acid cannabigerolic acid (CBGA) in the manufacture of a medicament for use in the treatment of breast cancer.
59. The phytocannabinoid acid as claimed in claim 57 or 58, wherein the phytocannabinoid acid is in the form of a botanical drug substance (BDS).

000157

60. A method of treating breast cancer comprising administering a therapeutic amount of the phytocannabinoid acid cannabigerolic acid (CBGA) to a patient.
61. An isolated cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabidivarin (CBDV), CBD botanical drug substance (BDS), CBG BDS and / or CBDV BDS for use in the treatment of aberrant crypts in the colon or colon polyps.
62. The use of isolated cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabidivarin (CBDV), CBD botanical drug substance (BDS), CBG BDS and / or CBDV BDS in the manufacture of a medicament for use to treat aberrant crypts in the colon or colon polyps.
63. A method of treating a patient with aberrant crypts in the colon or colon polyps, comprising administering a therapeutically effective amount of an isolated cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabidivarin (CBDV), CBD botanical drug substance (BDS), CBG BDS and / or CBDV BDS to the patient.
64. A combination of the phytocannabinoids tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) together with temozolamide, for use in the treatment of a glioma, wherein the dose level of the phytocannabinoids and / or the temozolamide is sub-effective for the treatment of the glioma if used alone.
65. The use of a combination of the phytocannabinoids tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) together with temozolamide, in the manufacture of a medicament to treat a glioma, wherein the dose level of the phytocannabinoids and / or the temozolamide is sub-effective for the treatment of the glioma if used alone.
66. The combination or the use of the combination of phytocannabinoids as claimed in claim 64 or 65, wherein the combination of phytocannabinoids and the temozolamide are packaged for administration separately, simultaneously or sequentially.
67. A method of treating a patient with a glioma comprising administering a therapeutically effective amount of a combination of the phytocannabinoids

000158

158

Printed: 13-06-2012

CLMSPAMD

PCT/GB 2011/050 487

23-APR-2012 16:32 FROM HGF MANCHESTER

TO EPO MUNICH

P.14/29

PCT/GB 2011/050 487 - 23-04-2012

tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) together temozolamide to the patient, wherein a sub-effective dose level of phytocannabinoids and / or the temozolamide is used.

000135

160

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un extracto de planta cannabis que comprende un componente que contiene fitocanabinoide y un componente que no contiene fitocanabinoide que contiene un componente, para uso en medicina, en donde los componentes que contienen fitocanabinoide comprende por lo menos 50% (p/p) del extracto de planta cannabis y en el que el principio no es tetrahidrocanabinol (THC) o canabidiol (CBD), y el componente que no contiene fitocanabinoide comprende por lo menos 15% (p/p) del extracto planta cannabis y comprende adicionalmente una fracción de monoterpeno que comprende un monoterpeno principal que se selecciona a partir de mircenos o pinenos y una fracción de sesquiterpeno que comprende un sesquiterpeno principal que se selecciona de cariofilenos o humulanos.
2. El uso de un extracto de planta cannabis que comprende un componente que contiene fitocanabinoide y un componente que no contiene fitocanabinoide, para uso en la fabricación de un medicamento para uso en medicina, en donde los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden por lo menos 50% (p/p) del extracto de planta cannabis y en el que el principal no es tetrahidrocanabinol (THC) o canabidiol (CBD), y el componente que no contiene fitocanabinoide comprende por lo menos 15% (p/p) del extracto de planta cannabis y comprende adicionalmente una fracción de monoterpeno que comprende un monoterpeno principal que se

000160
/6r

selecciona a partir de mircenos o pinenos y una fracción de sesquiterpeno que comprende un sesquiterpeno principal que se selecciona a partir de cariofilenos o humulenos.

3. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en las reivindicaciones 1 y 2, para uso en el tratamiento de cáncer.
4. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 3, en donde la subfracción de monoterpeno principal comprende mircenos y la subfracción de monoterpeno secundaria comprende pinenos.
5. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 4, en donde la subfracción de monoterpenos principales comprende mircenos y pinenos.
6. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la subfracción de sesquiterpeno principal comprende cariofilenos y la subfracción de sesquiterpeno secundaria comprende humulenos.
7. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes. en donde el fitocanabinoide

000161

/62

principal se selecciona del grupo que consiste de: tetrahydrocanabivarina (THCV), canabidivarina (CBDV), canabigerol variante propilo (CBGV), ácido tetrahydrocanabivarínico (THCVA), ácido tetrahydrocanabinólico (THCA), ácido canabidiólico (CBDA), canabigerol (CBG) y canabícromeno (CBC).

8. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el componente que no contiene fitocannabinoides comprende adicionalmente uno o más compuestos del grupo que consiste de: diterpenos; triterpenos; esteroides; triglicéridos; alcanos; escualenos; tocoferoles; y carotenoides.
9. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el fitocanabinoide principal es CBU y el componente que contiene fitocanabinoide comprende 61 - 75% (p/p) del extracto de planta cannabis.
10. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 9, que comprende más de 88% (p/p) de CBG de la fracción de fitocanabinoide total.

000162

163

11. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el fitocanabinoide principal es CBC y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 49.60% (p/p) del extracto de planta cannabis
12. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 11, que comprende 71 - 87% (p/p) de CBC de la fracción de fitocanabinoide total.
13. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 12, que comprende adicionalmente los fitocanabinoides CBD secundarios y canabicitrolol (CBL).
14. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 13, en donde el CRD comprende 6.5 - 8% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total y el CBL comprende 5.8 - 7.1 (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.
15. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el fitocanabinoide principal es THCV y los componentes que contienen

~~000163~~

164

fitocanabinoide comprenden 74 - 86% (p/p) del extracto de planta cannabis.

16. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 15, que comprende 71.87% (p/p) de THCV de la fracción de fitocanabinoide total.
17. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 16, que comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario THC.
18. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 17, en donde el THC comprende 14.8 - 18% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.
19. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el fitocanabinoide principal es CBDV y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 64 - 78% (p/p) del extracto de planta cannabis.
20. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 19,

000184

165-

que comprende 52 - 64% (p/p) de CBDV de la fracción de fitocanabinoide total.

21. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 20, que comprende adicionalmente los fitocannabinoides CBD secundarios y canabícromeno variante propilo (CBCV).
22. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 21, en donde el CBD comprende 22.4 - 27.4% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total y el GBCV comprende 5.5 - 6.7 (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.
23. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el fitocanabinoide principal es CBGV y el componente que contiene fitocanabinoide comprende 54 - 66% (p/p) del extracto de planta cannabis.
24. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 23, que comprende 68 - 84% (p/p) de CBGV de la fracción de fitocanabinoide total.
25. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 24,

000165

160

que comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario CBG.

26. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 25, en donde el CBG comprende 19 - 23% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.
27. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el fitocanabinoide principal es TMCA y los componentes que contienen fitocanabinoide comprende 54 - 66% (p/p) del extracto de planta cannabis.
28. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 27, que comprende 71 - 86% (p/p) de THCA de la fracción de fitocanabinoide total.
29. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 28, que comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario THC.
30. un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 29,

000166

162

en donde el THC comprende 13.4 - 16.4% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.

31. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el fitocanabinoide principal es CBDA y el componente que contiene fitocanabinoide comprende 71 - 85% (p/p) del extracto de planta cannabis.
32. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 31, que comprende 78 - 86% (p/p) de CBDA de la fracción de fitocanabinoide total.
33. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 32, que comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario CBD.
34. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 33, en donde el CBD comprende 6.1 - 7.5% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.
35. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el fitocanabinoide

000167

164

principal es THCVA y los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden 62 - 75% (p/p) del extracto de planta cannabis.

36. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 35, que comprende 53 - 65% (p/p) de THCVA de la fracción de fitocanabinoide total.
37. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 35, que comprende adicionalmente el fitocanabinoide secundario THCV.
38. Un extracto de planta cannabis o el uso de un extracto de planta cannabis como se reivindica en la reivindicación 37, en donde el THCV comprende 17.3 - 21.2% (p/p) de la fracción de fitocanabinoide total.
39. Un método para tratar un paciente comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un extracto de planta cannabis que comprende un componente que contiene fitocanabinoide y un componente que no contiene fitocanabinoide, en donde los componentes que contienen fitocanabinoide comprenden por lo menos 50% (p/p) del extracto de planta cannabis y el componente que no contiene fitocanabinoide comprende por lo menos 15% (p/p) del extracto de planta cannabis y comprende adicionalmente una

000168

/69

fracción de monoterpeno en la que un monoterpeno principal se selecciona a partir de mircenos o pinenos y una fracción de sesquiterpeno, y un sesquiterpeno principal se selecciona a partir de cariofilenos o humulenos al paciente.

40. Uno o más fitocannabinoides, para uso en el tratamiento de cáncer de próstata insensible a hormonas, en donde uno o más fitocannabinoides se seleccionan del grupo que consiste de:

- Tetrahydrocannabinavarina (THCV) en ya sea su forma aislada o en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS);
- Canabidivarina (CBDV) en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS;
- Ácido tetrahydrocannabinavárínico (THCVA) en la forma de un fitocanabinoide aislado;
- Ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) en la forma de un BDS;
- Ácido canabidiólico (CBDA) en la forma de un BDS;
- Canabigerol (CBG) en la forma de un BDS: y
- Canabicromeno (CBC) en la forma de un BDS.

41. El uso de uno o más fitocannabinoides para uso en la fabricación de un medicamento para tratar cáncer de próstata insensible a hormonas, en donde uno o más fitocannabinoides se seleccionan del grupo que consiste de:

- Tetrahydrocannabinavarina (THCV) en ya sea una forma aislada o en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS);

000169
H

- Canabidivarina (CBOV) en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS;
- Ácido tetrahidrocanabivarínico (THCVA) en la forma de un fitocanabinoide aislado;
- Ácido Tetrahidrocanabinólico (THCA) en la forma de un BDS;
- Ácido canabidiólico (CEDA) en la forma de un BDS;
- Canabigerol (CBG) en la forma de un BDS; y
- Canabicromeno (CBC) en la forma de un BDS.

42. Uno o más fitocanabinoides o el uso de uno o más fitocanabinoides como se reivindica en la reivindicación 40 o 41, en donde uno o más fitocanabinoides son fitocanabinoides variante propilo.

43. Uno o más fitocanabinoides o el uso de uno o más fitocanabinoides como se reivindica en la reivindicación 40 o 41, en donde uno o más fitocanabinoides están en una forma ácida.

44. Uno o más fitocanabinoides o el uso de uno o más fitocanabinoides como se reivindica en las reivindicaciones 40 a 43, en donde uno o más fitocanabinoides están en una forma neutra o descarboxilatada.

45. Uno o más fitocanabinoides o el uso de uno o más fitocanabinoides como se reivindica en la reivindicación 40

000170

2/

o 41, en donde el fitocanabinoide es CBG y está en la forma de un BDS.

46. Uno o más fitocanabinoides o el uso de uno o más fitocanabinoides como se reivindica en la reivindicación 40 o 41, en donde el fitocanabinoide es CBDV y está en la forma de un BDS.

47. Un método para tratar un paciente con cáncer de próstata insensible a hormonas comprende administrar una cantidad efectiva de uno o más fitocanabinoides, en donde uno o más fitocanabinoides se seleccionan del grupo que consiste de:

- Tetrahidrocanabivarina (THCV) en ya sea una forma aislada o en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS);
- Canabidivarina (CBDV) en ya sea una forma aislada o en la forma de un BDS;
- Ácido tetrahidrocanabivarínico (THCVA) en la forma de un fitocanabinoide aislado;
- Ácido tetrahidrocanabinólico (THCA) en la forma de a BDS;
- Ácido canabidiólico (CBDA) en la forma de un BDS;
- Canabigerol (CBG) en la forma de un BDS; y
- Canabicromeno (CBC) en la forma de un BDS al paciente.

48. Uno o más fitocanabinoides en combinación o como una terapia adjunta con un agente quimioterapéutico y/o un anti - andrógeno para uso en el tratamiento de cáncer de próstata,

000171

122

en donde uno o más fitocannabinoides se seleccionan del grupo que consiste de:

- Canabigerol (CBG) en la forma de un BDS; y
- Canabidiol (CBD) en la forma de un BDS.

49. El uso de uno o más fitocannabinoides en combinación o como una terapia adjunta con un agente quimioterapéutico y/o un anti - andrógeno, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar de cáncer de próstata, en donde uno o más fitocannabinoides se seleccionan del grupo que consiste de:

- Canabigerol (CBG) en la forma de un BDS; y
- Canabidioi (CBD) en la forma de un BDS.

50. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en la reivindicación 48 o 49, en donde el fitocannabinoides es CBG en la forma de un BDS.

51. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en la reivindicación 48 o 49, en donde el fitocannabinoides es CBD en la forma de un BDS.

52. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 49 a 51, en donde el agente quimioterapéutico es un inhibidor mitótico.

000172

173

53. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en la reivindicación 52, en donde el inhibidor mitótico es de la clase de fármaco taxano.
54. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en la reivindicación 53, en donde el inhibidor mitótico de la clase de fármaco taxano se toma del grupo: docetaxel; larotaxel; ortataxel; paclitaxel; y tesetaxel.
55. Uno o más fitocannabinoides o el uso de uno o más fitocannabinoides como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 49 a 54, con el propósito de desacelerar el crecimiento o reducir el volumen de un tumor de cáncer de próstata.
56. Un método para tratar un paciente con cáncer de próstata comprende administrar una cantidad efectiva de uno o más fitocannabinoides, en combinación o como una terapia adjunta con un agente quimioterapéutico y/o un anti - andrógeno, en donde uno o más fitocannabinoides se seleccionan del grupo que consiste de:
- Canabigerol (CBG) en la forma de un BDS; y
 - Canabidiol (CBD) en la forma de un BDS al paciente.

000173

129

57. El ácido canabigerólico de ácido fitocanabinoide (CBGA), para uso en el tratamiento de cáncer de mama.
58. El uso del ácido canabigerólico de ácido fitocanabinoide (CBGA) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer de mama.
59. El ácido fitocanabinoide como se reivindica en la reivindicación 57 o 58, en donde el ácido fitocanabinoide está en la forma de una sustancia botánica para fármaco (BDS).
60. Un método para tratar mama cáncer comprende administrar una cantidad terapéutica del ácido canabigerólico de ácido fitocanabinoide (CBGA) a un paciente.
61. Un canabidiol aislado (CBD), canabigerol (CBG), canabidivarina (CBDV), sustancia de fármaco botánica CBD (BDS), CBG BDS y/o CBDV BDS para uso en el tratamiento de criptas aberrantes en el colon o pólipos de colon.
62. El uso de canabidiol aislado (CBD), canabigerol (CBG), canabidivarina (CBDV), sustancia de fármaco botánica CBD (BDS), CBG BDS y/o CBDV BDS en la fabricación de un medicamento para uso para tratar criptas aberrantes en el colon o pólipos de colon.

000174

125

63. Un método para tratar un paciente con criptas aberrantes en el colon o pólipos de colon, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un canabidiol aislado (CBD), canabigerol (CBG), canabidivarina (CBDV), sustancia de fármaco botánica CBD (BDS), CBG BDS y/o CBDV BDS al paciente.
64. Una combinación de los fitocannabinoides tetrahydrocannabinol (THC) y canabidiol (CBD) junto con temozolamida, para uso en el tratamiento de un glioma, en donde el nivel de dosis de los fitocannabinoides y/o la temozolamida es sub - efectiva para el tratamiento del glioma si se utiliza sola.
65. El uso de una combinación de los fitocannabinoides tetrahydrocannabinol (THC) y canabidiol (CBD) junto con temozolamida, en la fabricación de un medicamento para tratar un glioma, en donde el nivel de dosis de los fitocannabinoides y/o la temozolamida es sub - efectiva para el tratamiento del glioma si se utiliza sola.
66. La combinación o el uso de la combinación de fitocannabinoides como se reivindica en la reivindicación 64 o 66, en donde la combinación de fitocannabinoides y la temozolamida se empacan para administración en forma separada, simultánea o secuencial.
67. Un método para tratar un paciente con un glioma comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una

000175
126

combinación de los fitocannabinoides tetrahidrocanabinol (THC) y canabidiol (CBD) junto con temozolamida al paciente, en donde se utiliza un nivel de dosis sub - efectivo de fitocannabinoides y/o la temozolamida.

000176

/ 2

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 hicieron.

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.

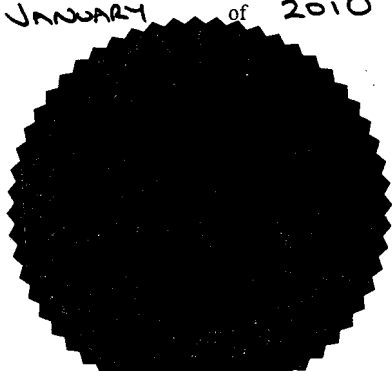
Granted and signed at SALISBURY

on this 5th day of JANUARY of 2010

AD George
Firma / signature

Mark Lello

JOHN MARK LELLO
NOTARY PUBLIC
SALISBURY, WILTSHIRE, ENGLAND



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.

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.

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 actual-
mente 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.

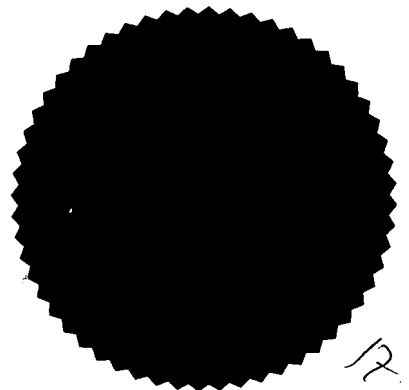
Notary Public

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



179

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

5. at London/à Londres
6. the/le **18 January 2010**
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. **I382012** 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.


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

Documento de poder:

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

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

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

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

Certificado notarial:

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

1. George Adam de GW Pharma Limited mayor de edad 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 ~~000179~~ capacidad de Secretario de la Sociedad de la persona jurídica

120

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. **I382012**
9. Sello/Estampilla: Oficina Extranjera y del Commonwealth
Londres
10. Firma R. Bawden

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

008120

008120

008120

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2000 FEB 10 A 10:07

Yca
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

008154

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

000181

142

Clarke, Modet & 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 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 cualquie-
ra 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 faculta (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,

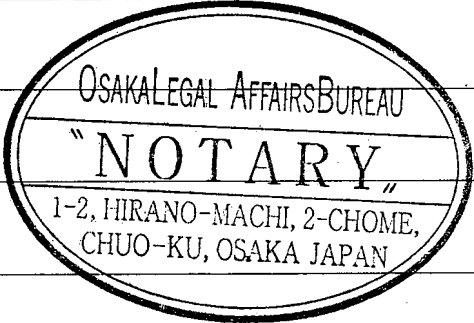
Director of Intellectual Property Department

000182

183

公証人

公証人

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 
	
000183	

大阪法務局所属 公証人役場

125

Registration No. 469 -2010

CERTIFICATE

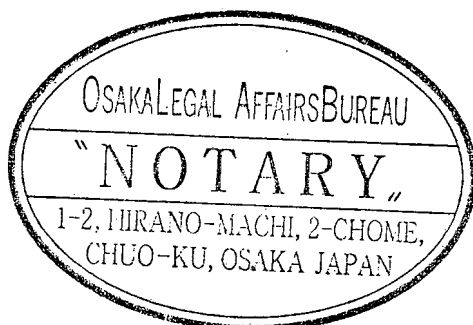
I, the undersigned, hereby certify :

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.

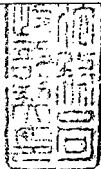
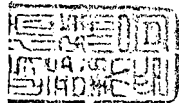
Dated on this 8th day of September, 2010


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



000184

18



第 4001 号

証 明

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

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

Osaka, SEP. 9 2010.

Official
Ministry of Foreign Affairs
(Consular Service Division)

平成 22 年 9 月 9 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 石 井 寛

Registration No.

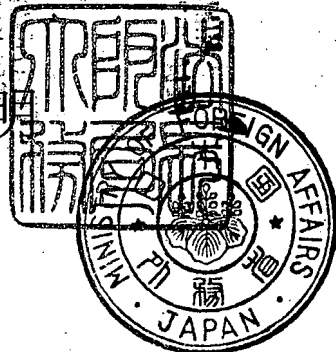
CERTIFICATE

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

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

000185
186



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2010 NOV 10: 38
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

b29041
JOSE T. DIAZ
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

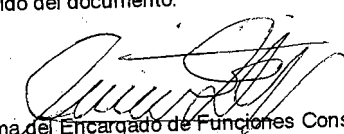
Tokio, Japón, SEPTIEMBRE 13, 2010

No. 193

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

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

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


Firma del Encargado de Funciones Consulares

JOSE FRANCISCO DIAZ 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 consul 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"

000186

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 Cuello, 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: treseres1@yahoo.com

Traducción # 15-645

000187

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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

629773

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2010 NOV 11 P 12:02

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA 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

000188

矢口 啓子
Keiko Yaguchi

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

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

006189

矢口 啓子

Keiko Yaguchi

Traductor e Intérprete Oficial

Español - Japonés Japonés - Español

Resolución 829 Minjusticia

16 Octubre 2001

140

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

629816

Kerko Vaguel
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2010 DIC 21

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION
No. 10123104613380 2/2

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0095630
		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. 12-177686- -00000-0000
Fecha: 2012-10-09 15:18:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 181 192

000100
191

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 104777

Bogotá D.C., Octubre 05 de 2012 - 09:21:34

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 83.008.643 RE

*** 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
57 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	1.710.000.00
			\$1.710.000.00

SON: **UN MILL & OACUTE;N SETECIENTOS DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-177686- -00000-0000

Fecha: 2012-10-09 15:18:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 181 192

000101
192

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

, Octubre 5 de 2012 - 09:21:36



No. 12-177686-00000-0000

Fecha: 2012-10-09 15:18:57
Tra. 11 PATENTE I/II
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONAL II
Folios: 191-192LISTA DE CHEQUEO
TRÁMITE - NUEVAS CREACIONESPATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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