



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I461191 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：099121811

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 02 日

(51)Int. Cl. : A61K31/05 (2006.01)

C07C39/08 (2006.01)

A61P25/08 (2006.01)

(30)優先權：2009/07/03 英國

0911580.9

(71)申請人：G W 伐瑪有限公司 (英國) GW PHARMA LIMITED (GB)

英國

大塚製藥股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：懷利 班 WHALLEY, BEN (GB)；史蒂芬 蓋瑞 STEPHENS, GARY (GB)；威廉

斯 克拉蕊 WILLIAMS, CLAIRE (GB)；蓋伊 傑佛瑞 GUY, GEOFFREY (GB)；

懷特 史蒂芬 WRIGHT, STEPHEN (GB)；菊地哲朗 KIKUCHI, TETSURO (JP)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

Jomar M. Cunha et al.; "Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients"; Pharmacology, 1980, vol. 21, pages 175-185.

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：20 共 59 頁

(54)名稱

單種或組合型植物-大麻素於治療癲癇的用途

USE OF ONE OR A COMBINATION OF PHYTO-CANNABINOIDS IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

(57)摘要

本發明係有關於一或多種大麻素於治療癲癇之用途，及更詳細地係有關於單種或組合型大麻素於治療全身性或局部性癲癇發作之用途。在一實施例中，其係有關於純的或分離出的化合物形式或已自其中選擇性地移除顯著量之任一天然存在的 THC 之植物萃取物形式之大麻素 THCV 的用途。在另一實施例中，該植物大麻素為 CBD。

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

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於單種或組合型植物-大麻素於治療癲癇之用途，及更詳細地係有關於四氫次大麻酚(tetrahydrocannabivarin；THCV)於治療全身性癲癇發作之用途及/或大麻二酚(cannabidiol；CBD)於治療全身性癲癇發作及/或局部性癲癇發作(相對於顳葉癲癇發作)之用途。

### 【先前技術】

#### 發明背景

癲癇係以廣泛種類的疾病呈現之一種慢性神經失調，及全球約五千萬的人口受到影響(Sander於2003年乙文)。對於身體內部的‘內生性大麻素’系統的瞭解之增進，已導致顯示一些以大麻為本的藥物可能具有治療該項中樞神經系統過度興奮的疾患之潛力(Mackie於2006年乙文、Wingerchuk於2004年乙文、Alger於2006年乙文)。

曾將促痙攣(Brust等人於1992年乙文)與抗痙攣效應皆歸因於大麻。因此，仍待判定大麻素究竟代表一種尚未被揭露的治療用抗痙攣劑，或相反地代表對於大麻的遊蕩與醫學用者之一風險因子(Ferdinand等人於2005年乙文)。

在1975年，Consroe等人述及其癲癇發作無法藉由標準療法(苯巴比妥(phenobarbital)與苯妥英(phenytoin))控制之一名年輕男性案例。當其在社交場合開始吸食大麻時，其並無癲癇發作。然而當其僅服用大麻時，癲癇發作又恢復。其等的結論為‘大麻可能在人類癲癇方面具有抗痙攣效應’。

Ng之一研究(於1990年乙文)涉及308名在最初癲癇發作後住院的癲癇病患之較大型族群。其等與對照組族群之無癲癇發作的294名病患相比較，及發現使用大麻似乎降低癲癇發作的可能性。然而一篇醫學研究所(Institute of Medicine)的報導(於1999年乙文)批評該研究‘薄弱無力’，因‘該研究並未納入住院前的健康狀態測量及其等的健康狀態差異可能影響其等的藥物使用’而非倒過來說。

在WO02/064109中提及大麻素大麻二酚(CBD)的抗癲癇效應。

WO2006/054057提及THCV除了多種疾病外之治療癲癇的潛在用途。

WO2009/007697揭露含有THCV與CBD之配方。

曾在三個對照試驗中調查大麻二酚的抗癲癇潛力。在各試驗中，大麻二酚係以口服形式投藥至癲癇大發作或局部性癲癇發作之患者。

Cunha等人(於1980年乙文)報導對於習用藥物治療效果不佳的16名癲癇大發作病患所進行之研究。其等領受一般的藥物治療及200至300毫克的大麻二酚或一安慰劑。在領受CBD的病患中，3名顯示完全的改善，2名部分改善，2名輕微改善，而1名無變化。唯一的有害效應係輕微的鎮靜作用。在領受安慰劑的病患中，1名改善及7名無變化。

Ames(於1986年乙文)報導一項功效較低的研究，其中除了標準抗癲癇藥物之外，每日對於12名癲癇病患投予200至300毫克的大麻二酚。其在癲癇發作頻率方面似乎並無顯

著改善。

Tremblay等人(於1990年乙文)報導一個每日投予900至1200毫克的大麻二酚達10個月之單一病患的開放試驗。該試驗顯示病患的癲癇發作頻率顯著地降低。

就該等試驗之後的20年間並無進一步的發展而言，也許是值得注意的。其可歸因於數項因素，包括對於以大麻為本的藥物之普遍偏見。亦可能歸因於試驗中所用的劑量水平並非最佳，及本案申請者已測定大麻素可能產生鐘形的劑量反應曲線。

除了顯示CBD可能有益的揭露內容之外，有一報導(Davis與Ramsey乙文)係將四氫大麻酚(THC)投藥至對於其等的標準治療(苯巴比妥(phenobarbital)與苯妥英(phenytoin))無反應之5名住院孩童。一名孩童全無癲癇發作，一名孩童幾乎全無癲癇發作，及另外三名不比之前差。

然而，可辨別的癲癇症候群類型超過40種之多(McCormick與Contreras於2001年乙文、Lutz於2004年乙文)係部份歸因於癲癇發作的感受性依病患而異，及所面臨的挑戰係找出對於該等不同類型有效用之藥物。

神經元活性係正常腦功能之一先決條件。然而，干擾神經元活性的興奮-抑制平衡可能引發癲癇發作。該等癲癇發作可分成二個基本類別：局部性與全身性癲癇發作。局部性癲癇發作係源自特定的腦部區域及維持局部性-最常見為顳葉(包含海馬迴)，而全身性癲癇發作係以一局部性癲癇發作的次發性泛發形式出現在整個前腦(McCormick與

Contreras於2001年乙文、Lutz於2004年乙文)。在國際抗癲癇聯盟(International League Against Epilepsy)於1969年發表癲癇發作分類綱要之前，該局部性與全身性癲癇發作之分類概念並未廣泛施行(Merlis於1970年乙文、Gastaut於1970年乙文、Dreifuss等人於1981年乙文)。

國際抗癲癇聯盟(International League Against Epilepsy)依意識狀態之存在或減損，而進一步將局部性癲癇發作分類為單純性與複雜性(Dreifuss等人於1981年乙文)。

該聯盟亦將全身性癲癇發作分類為多種臨床癲癇發作類型，其中之一些實例係概述如下：

失神性癲癇發作係經常發生，其突然地發作及中斷進行中的活動。此外，癲癇發作所造成的言語緩慢或障礙僅持續數秒(Dreifuss等人於1981年乙文)。

僵直-陣攣型癲癇發作通常稱作“癲癇大發作”，係最常見的全身性癲癇發作(Dreifuss等人於1981年乙文)。該全身性癲癇發作類型具有二個階段：僵直性肌肉收縮然後變為痙攣性動作的陣攣階段。病患在整個癲癇發作期間及之後一段不定的時間失去意識。

失張性癲癇發作稱作“跌落性發作”，其係身體的一特定肌肉、肌肉群或所有肌肉突然喪失肌肉張力的結果(Dreifuss等人於1981年乙文)。

癲癇發作可能威脅到生命，及患者的健康亦受到長期影響(Lutz於2004年乙文)。該等影響可具有多種形式：

- 心理健康問題(如阻止兒童時期麩胺酸能突觸的正

常發育)；

- 認知缺陷(如海馬迴中的神經元迴路之學習與儲存記憶的能力降低)；
- 形態變化(如在因興奮性毒性作用結果呈現內側顳葉癲癇的病患之海馬迴的 CA1 與 CA3 區域中之神經元的選擇性喪失)(Swann 於 2004 年乙文、Avoli 等人於 2005 年乙文)。

值得注意地，癲癇亦大幅地影響患者的生活型態-可能活在因大發作型癲癇而發生傷害(如頭部傷害)之恐懼中，或無法完成每日的工作，或除非有長的無癲癇發作期間否則無法開車(Fisher等人於2000年乙文)。

在患有癲癇人士之癲癇發作中模擬所展現的神經元活性與後續身體症狀之三種經確認與廣泛使用之急性癲癇發作的活體內模式為：

- 戊烯四唑所引發之全身性癲癇發作模式(Obay 等人於 2007 年乙文、Rauca 等人於 2004 年乙文)；
- 毛果芸香鹼所引發之顳葉(亦即海馬迴)癲癇發作模式(Pereira 等人於 2007 年乙文)；及
- 青黴素所引發之局部性癲癇發作模式(Bostanci 與 Bagirici 於 2006 年乙文)。

其等提供人類的治療研究中所必需之一系列的癲癇發作與癲癇模式。

本發明之一目標係辨識在治療與癲癇相關聯之特定形式的癲癇發作方面具有效用之植物-大麻素或植物-大麻素

組合物。

本發明之另一目標係測定可能證明有效的劑量範圍，及辨識因其等作用機制的可能差異而可能證明更有益之大麻素(可能以不同的大麻化學型態或品種存在)的組合物。

## 【發明內容】

### 揭露內容概要

如本發明的第一部分，提供用於治療全身性癲癇發作及/或局部性癲癇發作之選自由四氫次大麻酚(THCV)與大麻二酚(CBD)所組成之群組之一或多種植物大麻素。

該藥劑較佳用於治療陣攣及/或僵直型癲癇發作。

THCV的每日劑量較佳為至少1.5毫克，更佳至少5毫克到10毫克至15毫克或更高。

THCV較佳與至少一種的第二種治療有效性大麻素組合使用，該第二種大麻素較佳為CBD。

CBD較佳係以將提供至少400毫克、更佳至少600毫克及高達800毫克以上但較佳低於1200毫克的每日劑量之一量存在。

大麻素可以純的或分離出的大麻素形式存在，或以植物萃取物形式存在。當使用一種植物萃取物時，THC含量較佳低於大麻素總重的5%，更佳低於4%到3%、2%及1%。可使用諸如層析法之技術，自萃取物中選擇性地除去THC。

本發明亦擴及在用於治療一特定形式的癲癇之一藥劑的製造中，使用一種植物-大麻素。

如本發明的第二方面提供用於治療全身性癲癇發作及

/或局部性癲癇發作之一組成物，其包含THCV及/或CBD。

該組成物較佳為含有一或多種植物大麻素與一或多種賦形劑之一植物萃取物之形式。

如本發明的第三方面提供用於供治療全身性癲癇發作及/或局部性癲癇發作所用之一藥劑的製造中之THCV及/或CBD。

如本發明的第四方面提供治療全身性癲癇發作及/或局部性癲癇發作之一種方法，其包括對於一病患投予包含一有效量的THCV及/或CBD之一藥劑。

鑒於在不同動物模式及在不同劑量中所觀察到的不同結果，預測在明顯不同的作用機制上之組合用途。

#### 圖式簡單說明

參照所附圖式進一步說明本發明的實施例如後，其中

第1圖顯示距起始及稍後的癲癇發作嚴重程度之潛伏時間。針對載劑或針對低、中或高劑量的THCV BDS及70毫克/公斤的PTZ，距最初肌躍型抽搐(FMJ)與3.5的計分之平均潛伏時間係以 $\pm$ S.E.M.顯示。n=8-10；

第2圖顯示癲癇發作的時間長度及距死亡之時間。針對載劑或針對低、中或高劑量的THCV BDS及70毫克/公斤的PTZ，存活動物中之癲癇發作的平均時間長度及死亡動物中之自最初癲癇發作徵兆至死亡之時間係以 $\pm$ S.E.M.顯示。n=3-10，依實驗組內的動物死亡比例而定。┆=載劑組並無死亡及因而未在此顯示數值；

第3圖顯示中位嚴重程度計分。在70毫克/公斤的PTZ之



前經載劑或經低、中或高劑量的THCV BDS治療的動物組別之中位嚴重程度計分。所有組別之 $n=10$ ；

第4圖顯示死亡率。死亡率係以經載劑或經低、中或高劑量的THCV BDS及70毫克/公斤的PTZ治療的動物之百分比表示。所有組別之 $n=10$ 。載劑組並無死亡，因此未顯示數值；

第5圖顯示距起始及稍後的癲癇發作嚴重程度之潛伏時間。針對載劑或針對低、中或高劑量的THCV BDS及80毫克/公斤的PTZ，距最初肌躍型抽搐(FMJ)與3.5的計分之平均潛伏時間係以 $\pm$  S.E.M.顯示。 $n=7-10$ ；

第6圖顯示癲癇發作的時間長度及距死亡之時間。針對載劑或針對低、中或高劑量的THCV BDS及80毫克/公斤的PTZ，存活動物中之癲癇發作的平均時間長度及死亡動物中之自最初癲癇發作徵兆至死亡之時間係以 $\pm$ S.E.M.顯示。 $n=3-7$ ，依實驗組內的動物死亡比例而定；

第7圖顯示中位嚴重程度計分。在80毫克/公斤的PTZ之前經載劑或經低、中或高劑量的THCV BDS治療的動物組別之中位嚴重程度計分。所有組別之 $n=10$ ；

第8圖顯示死亡率。死亡率係以經載劑或經低、中或高劑量的THCV BDS及80毫克/公斤的PTZ治療的動物之百分比表示。所有組別之 $n=10$ ；

第9A-D圖顯示經純THCV治療之PTZ所引發的癲癇發作與時間長度。A、B及C係針對載劑與THCV給藥組別，顯示自注射80毫克/公斤的PTZ至：癲癇發作的最初徵兆(A)；

形成肌躍型癲癇發作(B)及全面僵直-陣攣型癲癇發作(C)之平均潛伏時間(秒)。n=5-16，依一特定組別內的各標記發生率而定。(D)顯示在癲癇發作後存活的動物中之癲癇發作的平均時間長度(秒)。所有數值皆 $\pm$ S.E.M.，\*係指與載劑組顯著不同( $P < 0.05$ ；曼-懷特尼(Mann-Whitney) U檢定)；

第10A-B圖顯示CBD對於PTZ所引發的癲癇發作之效應。A：在載劑與CBD (1、10、100毫克/公斤的CBD)給藥動物(所有組別之n=15)中，因腹膜內注射80毫克/公斤的PTZ之結果所造成的死亡百分比。B：在載劑與CBD (1、10、100毫克/公斤的CBD)給藥動物中，因腹膜內注射80毫克/公斤的PTZ之結果而經歷僵直-陣攣型癲癇發作之百分比。\*係指顯著的結果( $p < 0.01$ )；

第11圖顯示THCV對於死亡百分比並無效應。藉由與對照組比較，使用一種二項式檢定而評估顯著性，及當 $P < 0.05$ 時認定具顯著性。並未在任一劑量發現相對於對照組之顯著差異；

第12圖顯示THCV對於癲癇發作的平均最嚴重程度並無效應。藉由單因子ANOVA與塔基(Tukey)事後檢定，評估顯著性；與對照組之所有比較皆為 $P > 0.5$ ；

第13A-D圖顯示當以THCV治療時，各組中達到指定癲癇發作狀態之動物百分比。使用一種二項式檢定，評估相對於對照組之顯著差異。 $P \leq 0.05$ 。

第14圖顯示CBD對於死亡百分比之效應。藉由二項式檢定而評估顯著性；\*顯示死亡率顯著增加( $P < 0.05$ )。察知

該效應僅出現在10毫克/公斤及在100毫克/公斤時喪失，表明一種雙相效應；

第15圖顯示癲癇發作的平均最嚴重程度。藉由單因子ANOVA與塔基(Tukey)事後檢定評估顯著性；與對照組之所有比較皆為 $P>0.5$ ；

第16A-D圖說明各組中達到指定癲癇發作狀態之動物百分比。使用一種二項式檢定，評估相對於對照組之顯著差異。 $P\leq 0.05(*)$ ； $P\leq 0.001(***)$ ；

第17圖顯示CBD對於平均僵直-陣攣頻率之效應。使用單因子ANOVA與塔基(Tukey)事後檢定，評估顯著性。 $P\leq 0.05(*)$ ； $P\leq 0.01(**)$ ；

第18圖說明相較於癲癇發作期間的總時間長度之僵直-陣攣狀態所佔的時間長度百分比。使用單因子ANOVA與塔基(Tukey)事後檢定，評估顯著性。 $P\leq 0.05(*)$ ；

第19A-B圖說明CBD對於無姿勢控制的僵直-陣攣型癲癇發作之效應。A：經歷無姿勢控制的僵直-陣攣型癲癇發作之動物百分比。B：在2小時記錄期間(或直至死亡)，動物展現無姿勢控制的僵直-陣攣型癲癇發作之頻率。A：二項式統計檢定；B：依序進行單因子ANOVA與塔基(Tukey)檢定。 $**$ 、 $***$ 及 $\#$ 係分別指 $p\leq 0.01$ 、 $0.001$ 及 $0.1$ ；及

第20A-C圖說明CBD對於青黴素所引發之癲癇發作的嚴重程度與死亡率之效應。A：癲癇發作的中位嚴重程度(灰線)，亦顯示第25與第75百分等級(黑色水平線)及最大與最小數值(分別為向上與向下的誤差槓)。B：全無癲癇發作之

動物百分比。C：死亡百分比。A：依序進行單因子ANOVA與塔基(Tukey)檢定。B與C：二項式統計檢定；\*、\*\*\*及#係分別指 $p \leq 0.05$ 、0.001及0.1。

## 【實施方式】

詳細說明

PTZ模式-第1至3例

PTZ模式之一般方法論

動物

使用雄性威斯達(Wistar)大鼠(P24-29；75至110克)，以評估大麻素THCV (BDS及係純的)及CBD對於PTZ的全身性癲癇發作模式之效應。在實驗之前，讓動物習慣試驗環境、籠、注射操作程序及處理。動物係眷養在12小時光：暗週期(光週期自0900開始)之50%濕度與21°C的房內，及自由取用食物與水。

實驗設置

將五個6公升的有蓋有機玻璃(Perspex)槽置於單一實驗臺上，及在各槽之間設有隔板。在隔板上裝設閉路電視(CCTV)攝影機，以觀察大鼠的行為。經由BNC纜線，將索尼(Sony) Topica CCD攝影機(美國布魯伽利(Bluecherry))經由布魯克崔(Brooktree)數位截取卡(美國布魯伽利(Bluecherry))與一部低噪音個人電腦連接。使用Zoneminder軟體(<http://www.zoneminder.com>)，以監看大鼠、啟動與結束錄影及管理視訊檔案。使用內部的萊諾斯(Linux)指令碼，以將視訊檔案編碼為適於使用觀察家(The Observer)軟

體(諾達斯科技(Noldus Technologies)公司)進一步離線分析之一格式。

### 劑量

使用一劑量範圍(50至100毫克/公斤體重)的PTZ，以測定用於引發癲癇發作(見後述)之最佳劑量。因此，使用以腹膜內方式注射(IP;位於0.9%食鹽水中之50毫克/毫升的儲備溶液)之70與80毫克/公斤的劑量，篩檢大麻素。

### 實驗操作程序

在試驗當日，動物領受腹膜內注射的大麻素(低、中或高劑量)或作為負對照組之一匹配體積的大麻素載劑(1:1:18的乙醇:聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor):0.9%重量/體積的氯化鈉溶液)。然後觀察動物30分鐘，之後其等領受腹膜內注射70或80毫克/公斤的PTZ。負載劑對照組係與投予大麻素的個體平行進行。在領受PTZ劑量之後，觀察動物及錄影，以測定癲癇發作的嚴重程度及距數種癲癇發作行為類型的潛伏時間(見後述之活體內分析)。在最後的癲癇發作徵兆之後拍攝動物半小時，然後將其等置回籠中。

### 活體內分析

在實驗操作期間觀察動物，但所有分析皆使用觀察家(The Observer)行為分析軟體(荷蘭的諾達斯(Noldus)公司)在所記錄的視訊檔案上離線進行。使用一種癲癇發作嚴重程度計分系統，以測定個體所感受的癲癇發作水平(Pohl與Mares於1987年乙文)。詳述所有動物的所有癲癇發作徵兆。

第1表 改編自Pohl與Mares於1987年乙文之癲癇發作嚴重程度計分量表

癲癇發作計分	行為表現	正位反射
0	無行為變化	保有
0.5	異常行為(嗅聞、過度清洗、定向)	保有
1	孤立的肌躍型抽搐	保有
2	非典型陣攣癲癇發作	保有
3	全面形成雙側前肢陣攣	保有
3.5	具僵直情形與身體扭曲之前肢陣攣	保有
4	具受制僵直期之僵直-陣攣型癲癇發作	喪失
5	全面形成僵直-陣攣型癲癇發作	喪失
6	死亡	

自注射PTZ至特定的癲癇發作形成標記之潛伏時間：

記錄自注射PTZ至最初肌躍型抽搐(FMJ;計分為1)及至動物達到“具僵直情形與身體扭曲之前肢陣攣”(計分為3.5)之潛伏時間(以秒為單位)。FMJ係癲癇發作活動開始之一標記，而超過90%的動物達到3.5的計分，及因而係形成更嚴重的癲癇發作之一良好標記。數據係以一實驗組內的平均 $\pm$ S.E.M.之形式呈現。

最嚴重的癲癇發作程度：

其係基於後述的計分量表，以各實驗組的中位數值形式顯示。

死亡%：

一實驗組內因PTZ所引發的癲癇發作而死亡的動物百分比。察知在THCV (BDS)研究中，形成僵直-陣攣型癲癇

發作(計分為4與5)的動物中之大部分因此而死亡，計分6(死亡)自動表示動物亦經歷僵直-陣攣型癲癇發作。

**癲癇發作的時間長度：**

其係分成存活與未存活的動物，而為自癲癇發作的最初徵兆(典型為FMJ)至癲癇發作的最後徵兆之時間(以秒為單位)或在個體死亡之情況下之死亡時間。其係以各實驗組之平均 $\pm$ S.E.M.形式顯示。

**統計：**

藉由單因子變異數分析(ANOVA)與事後塔基(Tukey)檢定，評估在潛伏時間與時間長度方面之差異。P $\leq$ 0.05視為顯著。

### **第1例-THCV (BDS)**

THCV BDS構成一化學變型的完整萃取物，其中THCV係主要的大麻素。(亦即該萃取物中所存在的主要大麻素，佔大麻素總含量的80重量%)。THC係第二普遍的大麻素，及係以顯著量存在。(亦即其構成超過大麻素總含量的10重量%，係以約16%存在)，及辨識出數種少量的大麻素，各構成低於大麻素總含量的2重量%，如藉由HPLC分析所測得。在該萃取物中的THCV相對於THC之比例約為5：1。

事實上，THCV含量為萃取物重量的67.5%及THC含量為萃取物重量的13.6%，而其他所辨識出的大麻素總共構成萃取物重量的約3%，剩餘的16%則包含非大麻素。

### **PTZ先期研究**

在研究大麻素的效應之前，調查在大鼠中藉由一濃度

範圍(50至100毫克/公斤；文獻中所出現之範圍)的PTZ所引發之癲癇發作，以測定一最佳劑量。PTZ劑量為：

- 50毫克/公斤與60毫克/公斤引發非常少之類似癲癇發作的活動(n=4)；
- 70毫克/公斤典型地引發陣攣型癲癇發作(計分為3.5；13個體中之8個)；
- 80毫克/公斤經常引發僵直-陣攣型癲癇發作(計分為4與5；10個體中之6個)。

此外，發現重複投予PTZ造成敏感性隨時間增加；因此在已領受一個PTZ劑量的動物中不進行實驗。

首先針對70毫克/公斤的PTZ劑量，評估THCV BDS對於PTZ所引發的癲癇發作之效應。如後述，其所產生之一載劑對照組並未典型地經歷嚴重的癲癇發作計分。因此亦針對80毫克/公斤的PTZ劑量，篩檢THCV BDS。暴露於80毫克/公斤的PTZ之載劑對照組動物所經歷的癲癇發作嚴重程度之增加，感覺上係潛在抗痙攣活性之一種較適當的試驗。**THCV BDS對於PTZ(70毫克/公斤)所引發之中度嚴重的癲癇發作之效應**

針對已知在大鼠中引發中度癲癇發作之PTZ濃度(70毫克/公斤；見上述先期研究)，評估三種THCV BDS劑量。所用之THCV BDS的低、中及高劑量為0.37、3.70及37.04毫克/公斤，及分別產生0.25、2.5及25毫克/公斤的實際THCV劑量。該等劑量係就THCV含量而與該等用於篩檢對抗PTZ所引發的癲癇發作之純THCV匹配。



對於距最初肌躍型抽搐之潛伏時間，或對於距離在癲癇發作嚴重程度量表上達到3.5的嚴重程度計分之潛伏時間，THCV BDS並未具有任一顯著效應(第1圖)。應察知經中與高劑量THCV BDS治療的動物之該二變項的數值雖然高於對照組，但未能達到顯著性( $P>0.05$ )。類似地，未觀察到對於癲癇發作的時間長度之顯著影響(第2圖)。

在領受70毫克/公斤的PTZ劑量之動物中，THCV BDS對於癲癇發作嚴重程度(第3圖)與死亡率(第4圖)之效應並不符合一單純模式。並無僅注射載劑的動物之組別之中位嚴重程度計分超過3.5，及並無動物死亡( $n=10$ )。

反之，70毫克/公斤的PTZ在注射低劑量THCV BDS之50%的動物中引發嚴重的僵直-陣攣型癲癇發作及死亡，展現4.75的中位嚴重程度計分。該項嚴重程度的增加並非顯著。然而，相較於該等暴露於低劑量的動物，注射中與高劑量THCV BDS的動物所展現的中位嚴重程度計分較低及死亡率較低(第3與4圖)。中與高劑量的死亡率係高於載劑組，但並非顯著地高( $P>0.05$ ；第4圖)。然而，中與高劑量之中位嚴重程度計分相同(第3圖)。該結果的模式顯示需要另一組實驗，其中係針對在對照組(經載劑治療)動物中引發嚴重的癲癇發作之PTZ劑量，篩檢THCV BDS。

**THCV BDS對於PTZ (80毫克/公斤)所引發的嚴重癲癇發作之效應**

評估同樣三種THCV BDS劑量對於80毫克/公斤的PTZ所引發之癲癇發作之效應。值得注意地，80毫克/公斤在載

劑對照組中所引發的癲癇發作係比70毫克/公斤顯著地更加嚴重( $P=0.009$ )，而中位癲癇發作嚴重程度計分分別為6與3.5。THCV BDS對於距FMJ或3.5的嚴重程度計分之潛伏時間並不具有顯著效應(第5圖)。類似地，未觀察到對於癲癇發作的時間長度之效應(第6圖)。

在領受80毫克/公斤的PTZ劑量之動物中，低劑量的THCV BDS降低癲癇發作的嚴重程度(第7圖)與死亡率(第8圖)。領受低劑量THCV BDS之動物的中位嚴重程度計分係低於載劑對照組(3.5相較於6)。然而，該差異並非顯著( $P>0.5$ )。低劑量THCV BDS組之死亡率亦為載劑對照組的一半(30%相對於60%)。

經中與高劑量的THCV BDS治療之組別具有4.75之較低的癲癇發作嚴重程度計分(相對於對照組之 $P>0.5$ )，及具有50%之較低的死亡率，分別相較於6與60%而言。

#### 活體內之概要與結論

在PTZ模式中所篩檢的THCV BDS，似乎對於PTZ所引發的中度或嚴重癲癇發作不具有任何顯著的抗痙攣或促痙攣效應。然而，相較於載劑對照組，在引發嚴重的癲癇發作(80毫克/公斤的PTZ)之前領受低劑量THCV BDS的動物中，觀察到朝向較低的嚴重程度與死亡率之趨勢。

在較高劑量的THCV BDS中，該效應可能被存在於THCV BDS的非THCV成分中之較高水平的其他大麻素組分(諸如THC)所掩蔽。較高劑量的THCV BDS將含有遞增劑量的非THCV成分，諸如THC，其可能妨礙THCV的任何潛

在正面效應。

## 第2例- THCv(純)

評估低(0.025毫克/公斤)、中(0.25毫克/公斤)及高(2.5毫克/公斤)劑量的純THCV對於PTZ所引發的癲癇發作之效應。值得注意地就該點而言，為與第1例(THCV BDS)比較，使用相較於THCV BDS而言之不同劑量的純THCV。見下列第2表。

第2表. 用於PTZ模式中之THCV BDS與純THCV劑量之比較

試驗CB	“低”劑量 (毫克/公斤)	“中”劑量 (毫克/公斤)	“高”劑量 (毫克/公斤)
THCV BDS	0.25	2.5	25
純THCV	0.025	0.25	2.5

所示數值係劑量中之有效THCV含量(因此THCV BDS的實際劑量約高1.5倍)。

80毫克/公斤的PTZ成功地所有4個實驗組的動物中引發嚴重程度各不相同的癲癇發作(每組n=16)。PTZ所引發的癲癇發作導致僅領受載劑的動物中之44%死亡。領受低、中及高THCV的組別皆展現較低的死亡率及分別為41%、33%及38%；然而該等數值與載劑組數值並非顯著不同(二項式檢定之 $p>0.05$ )。

距最初癲癇發作徵兆及距所用癲癇發作計分量表上的計分[3]與[5]之潛伏時間以及存活動物的癲癇發作時間長度之平均數值，係述於第9A-D圖中。

相較於載劑對照組，可觀察到癲癇發作較晚開始，如

在領受THCV的動物中之距類似癲癇發作行為的最初徵象之潛伏時間增加所顯示(第9A圖)。

在最高的THCV劑量之發作延遲作用係顯著的( $p=0.02$ )。在距計分[3]與[5]之潛伏時間方面觀察到類似模式(第9B與9C圖)，所有THCV劑量皆展現潛伏時間之增加，及在最高的THCV劑量達到顯著水平([3]與[5]分別為 $p=0.017$ 與 $0.013$ )。

亦觀察到在投予中劑量的THCV之後，PTZ在實驗期間存活的動物中所引發之癲癇發作的時間長度顯著較短，相較於載劑對照組而言(第9圖D； $p=0.03$ )。

下列第3表顯示各實驗組中之中位癲癇發作嚴重程度數值。

第3表. 癲癇發作嚴重程度與發生率

	載劑	0.025毫克/公斤 THCV	0.25毫克/公斤 THCV	2.5毫克/公斤 THCV
中位嚴重程度	4.25	3.5	3.5	3.5
無癲癇發作%	12.5	5.9	33.3*	18.8

顯示各實驗組之中位最嚴重程度與未經歷任何癲癇發作徵兆的動物百分比(各數值之 $n=16$ )。\*係指與載劑組顯著不同(二項式顯著性檢定， $P<0.05$ )。

載劑對照組動物所展現的中位癲癇發作嚴重程度為4.25，而領受THCV的所有組別之中位嚴重程度計分為3.5。該項降低並非顯著不同。

12.5%的載劑對照組動物並未展現癲癇發作標記，顯示

該等動物在PTZ投藥作用之後並未形成癲癇發作。在領受0.25毫克/公斤的組別中，未展現癲癇發作徵兆的動物數量(33.3%)顯著較高(第3表； $p=0.031$ )。該數據顯示0.25毫克/公斤的中劑量THCV保護對抗癲癇發作之形成。

### 活體內概要與結論

高劑量THCV對於潛伏時間數值之效應顯示，THCV可延遲開始及癲癇發作的形成；而中劑量對於癲癇發作的發生率之顯著效應顯示，中劑量(0.25毫克/公斤)THCV對於PTZ所引發的癲癇發作之顯著的抗痙攣作用。

### 第3例-CBD(純)

除了THCV之外，亦在PTZ模式中篩檢CBD。結果強烈地顯示CBD(在100毫克/公斤水平)在該模式中具有抗痙攣性，因為相較於載劑對照組動物而言，其顯著地降低最嚴重的癲癇發作之死亡率與發生率。

### 純CBD對抗PTZ所引發的癲癇發作之效應

以腹膜內方式注射(IP)位於標準載劑(1:1:18的乙醇:聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor):0.9%重量/體積的氯化鈉)中之1、10及100毫克/公斤的純CBD劑量，此外尚有動物僅領受一匹配體積的載劑(各組 $n=15$ )。60分鐘後，投予PTZ(80毫克/公斤，IP)。

僅領受載劑的對照組動物中之46.7%在PTZ投藥作用的30分鐘內死亡(第10圖)。反之，領受100毫克/公斤的CBD之動物中僅6.7%(15隻中僅1隻)死亡，該項明顯降低經證明是顯著的( $p<0.001$ )。

此外，領受100毫克/公斤的CBD之動物中僅6.7%經歷最嚴重的癲癇發作(計分為5)，相較於載劑對照組動物中之53.3%，該項降低亦為顯著的( $p < 0.001$ ；第10圖活體內)。

不同於純THCV，並未觀察到癲癇形成的潛伏時間之顯著增加。然而，該項明顯與顯著的降低顯示對於PTZ所引發的癲癇發作之驚人的抗痙攣效應。

針對死亡率水平與最嚴重的癲癇發作之發生率，以高劑量(100毫克/公斤)的CBD在PTZ模式中篩檢與分析純CBD顯示，CBD可減弱PTZ所引發的癲癇發作之嚴重程度。

#### 毛果芸香鹼模式-第4與5例

##### 第4例-純THCV

##### 純THCV對抗毛果芸香鹼所引發的癲癇發作之效應

以腹膜內方式注射(IP)位於標準載劑(1:1:18的乙醇：聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor)：0.9%重量/體積的氯化鈉)中之0.025、0.25及2.5毫克/公斤的純THCV劑量，此外尚有動物僅領受一匹配體積的載劑(各組 $n \geq 14$ )。15分鐘後，投予甲基莨菪鹼(1毫克/公斤；以降低毛果芸香鹼的週邊蕁毒鹼效應)，接著在45分鐘後，投予毛果芸香鹼(380毫克/公斤，IP)。

##### 結果

並未在任一THCV劑量觀察到對於距癲癇發作開始的潛伏時間之顯著效應(所有劑量相對於對照組之 $P > 0.5$ ；單因子ANOVA與塔基(Tukey)事後檢定)。相對於對照組，並未在任一THCV劑量觀察到對於死亡百分比之顯著改變(第11

圖)。

此外，THCV對於各動物組所達到之癲癇發作的平均最嚴重程度並無效應(第12圖)。

亦評估各組中的動物達到一特定癲癇發作狀態(單側前肢陣攣、雙側前肢陣攣、具有後肢站立與跌落情形之雙側前肢陣攣及僵直-陣攣)之百分比(第13圖A-D)。

任一THCV劑量並未對於顯現單側前肢陣攣、雙側前肢陣攣或僵直-陣攣型癲癇發作的動物百分比造成顯著變化。有意思地，0.25毫克/公斤的THCV顯著增加顯現具有後肢站立與跌落情形的雙側前肢陣攣之動物百分比，雖然並未在其他任一劑量觀察到該效應。

### 第5例-純CBD

#### 純CBD對抗毛果芸香鹼所引發的癲癇發作之效應

以腹膜內方式注射(IP)位於標準載劑(1:1:18的乙醇:聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor):0.9%重量/體積的氯化鈉)中之1、10及100毫克/公斤的純CBD劑量，此外尚有動物僅領受一匹配體積的載劑(各組 $n \geq 14$ )。15分鐘後，投予甲基莨菪鹼(1毫克/公斤；以降低毛果芸香鹼的週邊蕁毒鹼效應)，接著在45分鐘後，投予毛果芸香鹼(380毫克/公斤，IP)。

#### 結果

並未在任一CBD劑量觀察到對於距癲癇發作開始的潛伏時間之顯著效應(所有劑量相對於對照組之 $P > 0.5$ ;單因子ANOVA與塔基(Tukey)事後檢定)。相對於對照組，在10毫克/公斤的CBD劑量觀察到死亡百分比之顯著增加，如第14

圖所示。

第15圖詳述CBD對於各動物組所達到之癲癇發作的平均最嚴重程度並無效應。

第16A-D圖詳述各組中的動物達到特定癲癇發作狀態(單側前肢陣攣、雙側前肢陣攣、具有後肢站立與跌落情形之雙側前肢陣攣及僵直-陣攣)之百分比。

在高於1毫克/公斤的CBD劑量，CBD造成顯現單側前肢陣攣的動物百分比之顯著降低，有意思地，雖然在顯現雙側前肢陣攣的動物百分比並未發現顯著差異；在所有高於1毫克/公斤的CBD劑量，顯現具有後肢站立與跌落情形的雙側前肢陣攣之動物百分比顯著地降低。在1毫克/公斤與100毫克/公斤的CBD劑量，顯現僵直-陣攣型癲癇發作之動物百分比顯著地降低，但在10毫克/公斤的劑量則不然(參見第14圖)。

藉由檢視僵直-陣攣事件的平均頻率之CBD對於僵直-陣攣型癲癇發作事件之效應，係示於第17圖。在所試驗的所有劑量，CBD造成平均僵直-陣攣頻率之顯著降低。亦以相同方式評估CBD對於所有其他癲癇發作計分的平均頻率之效應，但未發現相對於對照組之顯著差異(所有者之 $P>0.5$ )。

相較於癲癇發作期間的總時間長度，檢視僵直-陣攣狀態所佔的時間長度百分比(第18圖)。在1毫克/公斤與100毫克/公斤的劑量，CBD顯著地降低時間長度百分比，但在10毫克/公斤的劑量則不然。



## 第6例

### 青黴素模式-第6例(單獨)

#### 第6例-純CBD

#### 純CBD對於青黴素所引發的癲癇發作之效應

以腹膜內方式將CBD(1、10及100毫克/公斤)或CBD載劑(1:1:18的乙醇:聚氧乙炔蓖麻油(Cremophor):0.9%重量/體積的氯化鈉)投藥至成年雄性威斯達(Wistar)大鼠(>250克)。在此之一週之前,動物在麻醉下以手術方式在右側腦室植入一套管。在CBD投藥作用之1小時後,以1分鐘的時間將位於1.5微升食鹽水中之150國際單位的青黴素注入右側腦室,及錄影記錄癲癇發作行為達2小時。

在詳細檢視動物對於青黴素本身的反應之後(使用自載劑對照組所得的數據),獲得用於青黴素所引發的局部性癲癇發作之最後確定的癲癇發作計分量表。自用於該模式之數種現行與已發表的計分系統所衍生之下列計分系統,因此將用於分析藥物對於該等癲癇發作之效應。

#### 用於青黴素所引發的局部性癲癇發作之癲癇發作計分量表

0	潛伏期間
1	狂奔/跳躍
2	肌躍期
3	單側前肢陣攣
4	雙側前肢陣攣
5	保有姿勢控制之僵直-陣攣型癲癇發作
6	無姿勢控制之僵直-陣攣型癲癇發作

12隻經載劑治療的動物中之7隻形成最嚴重的癲癇發作(無姿勢控制之僵直-陣攣型癲癇發作；第19A圖)，而投予100毫克/公斤的CBD則以顯著方式完全阻止形成該等癲癇發作( $p=0.001$ )。在經1與10毫克/公斤的CBD治療之動物中，觀察到近乎顯著地降低該等癲癇發作之形成(第16圖A，二者之 $p=0.076$ )。亦顯著地影響動物經歷最嚴重的癲癇發作之頻率(ANOVA， $p=0.009$ ；第19B圖)；相較於載劑組而言，在100毫克/公斤的CBD之降低顯著( $p=0.006$ )，而在10毫克/公斤之效應則近乎顯著( $p=0.071$ )。

CBD治療對於癲癇發作的嚴重程度與動物死亡率之效應，係述於第20A-C圖中。相較於經載劑治療的動物，100毫克/公斤的CBD劑量顯著地降低青黴素所引發的癲癇發作之中位嚴重程度(ANOVA  $p=0.024$ ；載劑與100毫克/公斤的CBD之間的差異之 $p=0.012$ ；第20A圖)。有意思地，所有CBD劑量(1、10及100毫克/公斤)顯著地增加維持無癲癇發作之動物比例(所有劑量之 $p<0.001$ ；第20B圖)。最後，相較於載劑，100毫克/公斤的劑量對於死亡率具有近乎顯著的效應( $p=0.057$ )。

### 整體結論

自該等研究而言，似乎THCV(純)與CBD(純)皆顯現作為全身性癲癇發作及尤其是陣攣/僵直癲癇發作的一種抗癲癇劑之希望。自含有包括顯著量的THC在內之其他大麻素之一種富含THCV的萃取物所產生的數據顯示，THC可能抵制THCV的效應，及顯示含有THCV作為一種較多或主要

的大麻素但亦含有最少量或實質上無THC之一種大麻素萃取物將適用於治療癲癇。

而且，純CBD的結果顯示，含有顯著量的THCV與CBD但同樣地含有最少量或實質上無THC之一萃取物，可提供一種最佳的組合物。因此，其可證明適用於製備其中選擇性及實質上除去THC(至低於數個百分比之水平)之一種主要為THCV之萃取物。其可與其中CBD為較多與主要的大麻素(亦具有低THC水平)之一種富含CBD的萃取物(其所含有的THC水平顯著較低)混合，以產生具有清楚界定與顯著的THCV與CBD水平但具有不顯著的THC水平之一萃取物。該種萃取物可含有其他大麻素及來自藉由例如WO04/016277中所揭露的二氧化碳之萃取作用之非大麻素組分，該等組分可能在內生性大麻素系統中支持一種“隨從”效應。

就劑量而言，大鼠/人類的轉換因數(x6)建議至少600毫克的CBD每日劑量(及選擇性地介於400毫克與800毫克之間)，而THCV至少1.5毫克(中)至較佳地至少15毫克(高)。

當使用一種植物大麻素萃取物時，所欲者係具有低或可忽略的THC水平及治療上有效的THCV及/或CBD水平之一萃取物。

上述實例中所述的數據清楚地顯示，雖然CBD在所試驗的所有三種模式中顯示一些抗痙攣性質，其似乎最適用於治療全身性或局部性癲癇發作。反之，THCV僅在PTZ-模式中具有效用。該發現表明該二種大麻素可能具有不同的作用機制，及該組合物可提供用於更全面性的治療。就

該方面而言，THCV似乎優先用於全身性癲癇發作，更詳細地僵直-陣攣型癲癇發作；而CBD似乎對於全身性與局部性癲癇發作最有效。

#### 參考文獻

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

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

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

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

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

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

CUNHA, J. M., CARLINI, E. A., PEREIRA, A. E., RAMOS, O. L., PIMENTEL, C., GAGLIARDI, R., SANVITO, W. L., LANDER, N. & MECHOULAM, R. (1980) Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers

and epileptic patients. *Pharmacology*, 21, 175-85.

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

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

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

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

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

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

LUTZ, B. (2004) On-demand activation of the

endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. *Biochem Pharmacol*, 68, 1691-8.

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

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

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

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

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

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

RAUCA, C., WISWEDEL, I., ZERBE, R., KEILHOFF,

G. & KRUG, M. (2004) The role of superoxide dismutase and alpha-tocopherol in the development of seizures and kindling induced by pentylenetetrazol - influence of the radical scavenger alpha-phenyl-N-tert-butyl nitron. *Brain Res*, 1009, 203-12.

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

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

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

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

### 【圖式簡單說明】

第1圖顯示距起始及稍後的癲癇發作嚴重程度之潛伏時間。針對載劑或針對低、中或高劑量的THCV BDS及70毫克/公斤的PTZ，距最初肌躍型抽搐(FMJ)與3.5的計分之平均潛伏時間係以 $\pm$ S.E.M.顯示。n=8-10；

第2圖顯示癲癇發作的時間長度及距死亡之時間。針對載劑或針對低、中或高劑量的THCV BDS及70毫克/公斤的

PTZ, 存活動物中之癲癇發作的平均時間長度及死亡動物中之自最初癲癇發作徵兆至死亡之時間係以 $\pm$ S.E.M.顯示。n=3-10, 依實驗組內的動物死亡比例而定。[-載劑組並無死亡及因而未在此顯示數值；

第3圖顯示中位嚴重程度計分。在70毫克/公斤的PTZ之前經載劑或經低、中或高劑量的THCV BDS治療的動物組別之中位嚴重程度計分。所有組別之n=10；

第4圖顯示死亡率。死亡率係以經載劑或經低、中或高劑量的THCV BDS及70毫克/公斤的PTZ治療的動物之百分比表示。所有組別之n=10。[-載劑組並無死亡, 因此未顯示數值；

第5圖顯示距起始及稍後的癲癇發作嚴重程度之潛伏時間。針對載劑或針對低、中或高劑量的THCV BDS及80毫克/公斤的PTZ, 距最初肌躍型抽搐(FMJ)與3.5的計分之平均潛伏時間係以 $\pm$  S.E.M.顯示。n=7-10；

第6圖顯示癲癇發作的時間長度及距死亡之時間。針對載劑或針對低、中或高劑量的THCV BDS及80毫克/公斤的PTZ, 存活動物中之癲癇發作的平均時間長度及死亡動物中之自最初癲癇發作徵兆至死亡之時間係以 $\pm$ S.E.M.顯示。n=3-7, 依實驗組內的動物死亡比例而定；

第7圖顯示中位嚴重程度計分。在80毫克/公斤的PTZ之前經載劑或經低、中或高劑量的THCV BDS治療的動物組別之中位嚴重程度計分。所有組別之n=10；

第8圖顯示死亡率。死亡率係以經載劑或經低、中或高



劑量的THCV BDS及80毫克/公斤的PTZ治療的動物之百分比表示。所有組別之 $n=10$ ；

第9A-D圖顯示經純THCV治療之PTZ所引發的癲癇發作與時間長度。A、B及C係針對載劑與THCV給藥組別，顯示自注射80毫克/公斤的PTZ至：癲癇發作的最初徵兆(A)；形成肌躍型癲癇發作(B)及全面僵直-陣攣型癲癇發作(C)之平均潛伏時間(秒)。 $n=5-16$ ，依一特定組別內的各標記發生率而定。(D)顯示在癲癇發作後存活的動物中之癲癇發作的平均時間長度(秒)。所有數值皆 $\pm$ S.E.M.，\*係指與載劑組顯著不同( $P<0.05$ ；曼-懷特尼(Mann-Whitney) U檢定)；

第10A-B圖顯示CBD對於PTZ所引發的癲癇發作之效應。A：在載劑與CBD (1、10、100毫克/公斤的CBD)給藥動物(所有組別之 $n=15$ )中，因腹膜內注射80毫克/公斤的PTZ之結果所造成的死亡百分比。B：在載劑與CBD (1、10、100毫克/公斤的CBD)給藥動物中，因腹膜內注射80毫克/公斤的PTZ之結果而經歷僵直-陣攣型癲癇發作之百分比。\*係指顯著的結果( $p<0.01$ )；

第11圖顯示THCV對於死亡百分比並無效應。藉由與對照組比較，使用一種二項式檢定而評估顯著性，及當 $P<0.05$ 時認定具顯著性。並未在任一劑量發現相對於對照組之顯著差異；

第12圖顯示THCV對於癲癇發作的平均最嚴重程度並無效應。藉由單因子ANOVA與塔基(Tukey)事後檢定，評估顯著性；與對照組之所有比較皆為 $P>0.5$ ；

第13A-D圖顯示當以THCV治療時，各組中達到指定癲癇發作狀態之動物百分比。使用一種二項式檢定，評估相對於對照組之顯著差異。 $P \leq 0.05$ 。

第14圖顯示CBD對於死亡百分比之效應。藉由二項式檢定而評估顯著性；\*顯示死亡率顯著增加( $P < 0.05$ )。察知該效應僅出現在10毫克/公斤及在100毫克/公斤時喪失，表明一種雙相效應；

第15圖顯示癲癇發作的平均最嚴重程度。藉由單因子ANOVA與塔基(Tukey)事後檢定評估顯著性；與對照組之所有比較皆為 $P > 0.5$ ；

第16A-D圖說明各組中達到指定癲癇發作狀態之動物百分比。使用一種二項式檢定，評估相對於對照組之顯著差異。 $P \leq 0.05$ (\*)； $P \leq 0.001$ (\*\*\*)；

第17圖顯示CBD對於平均僵直-陣攣頻率之效應。使用單因子ANOVA與塔基(Tukey)事後檢定，評估顯著性。 $P \leq 0.05$ (\*)； $P \leq 0.01$ (\*\*)

第18圖說明相較於癲癇發作期間的總時間長度之僵直-陣攣狀態所佔的時間長度百分比。使用單因子ANOVA與塔基(Tukey)事後檢定，評估顯著性。 $P \leq 0.05$ (\*)；

第19A-B圖說明CBD對於無姿勢控制的僵直-陣攣型癲癇發作之效應。A：經歷無姿勢控制的僵直-陣攣型癲癇發作之動物百分比。B：在2小時記錄期間(或直至死亡)，動物展現無姿勢控制的僵直-陣攣型癲癇發作之頻率。A：二項式統計檢定；B：依序進行單因子ANOVA與塔基(Tukey)

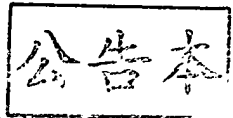
檢定。 $**$ 、 $***$ 及#係分別指 $p \leq 0.01$ 、 $0.001$ 及 $0.1$ ；及

第20A-C圖說明CBD對於青黴素所引發之癲癇發作的嚴重程度與死亡率之效應。A：癲癇發作的中位嚴重程度(灰線)，亦顯示第25與第75百分等級(黑色水平線)及最大與最小數值(分別為向上與向下的誤差槓)。B：全無癲癇發作之動物百分比。C：死亡百分比。A：依序進行單因子ANOVA與塔基(Tukey)檢定。B與C：二項式統計檢定； $*$ 、 $***$ 及#係分別指 $p \leq 0.05$ 、 $0.001$ 及 $0.1$ 。

**【主要元件符號說明】**

(無)

# 發明專利說明書



(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99121811

A61k 31/05 (2006.01)

※申請日：99.7.2

※IPC 分類：

G07c 39/08 (2006.01)

A61p 25/08 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

單種或組合型植物-大麻素於治療癲癇的用途

USE OF ONE OR A COMBINATION OF PHYTO-CANNABINOIDS IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

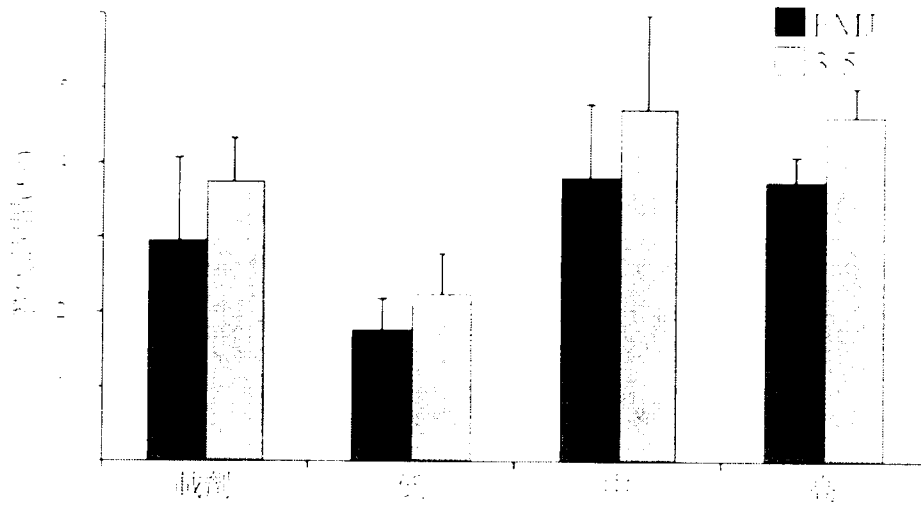
## 二、中文發明摘要：

本發明係有關於一或多種大麻素於治療癲癇之用途，及更詳細地係有關於單種或組合型大麻素於治療全身性或局部性癲癇發作之用途。在一實施例中，其係有關於純的或分離出的化合物形式或已自其中選擇性地移除顯著量之任一天然存在的THC之植物萃取物形式之大麻素THCV的用途。在另一實施例中，該植物大麻素為CBD。

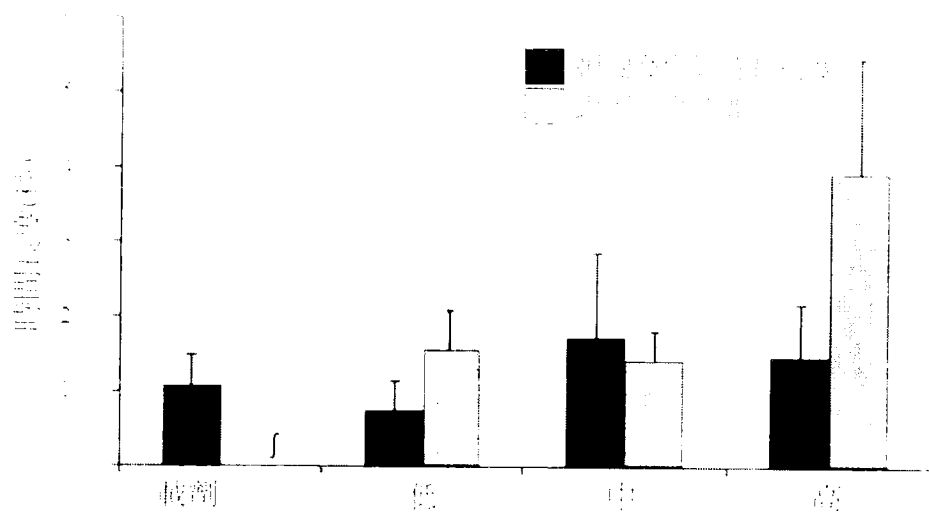
## 三、英文發明摘要：

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

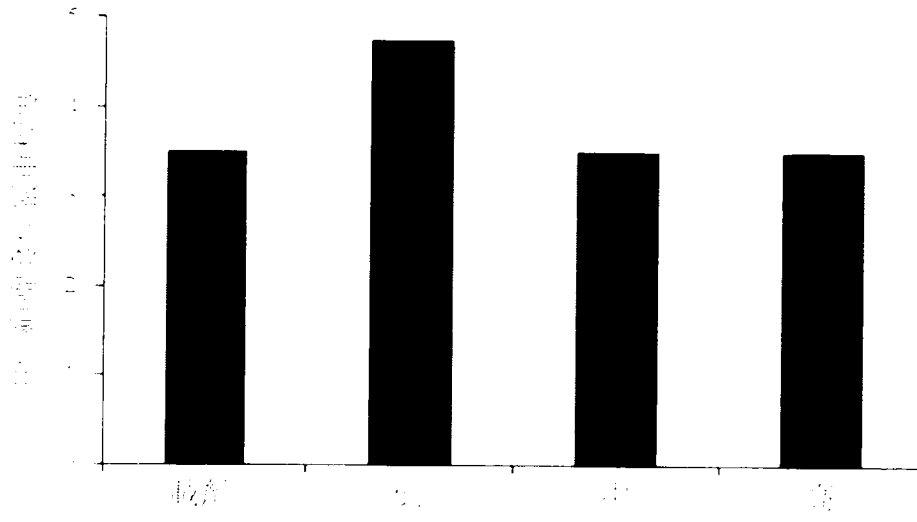
第1圖



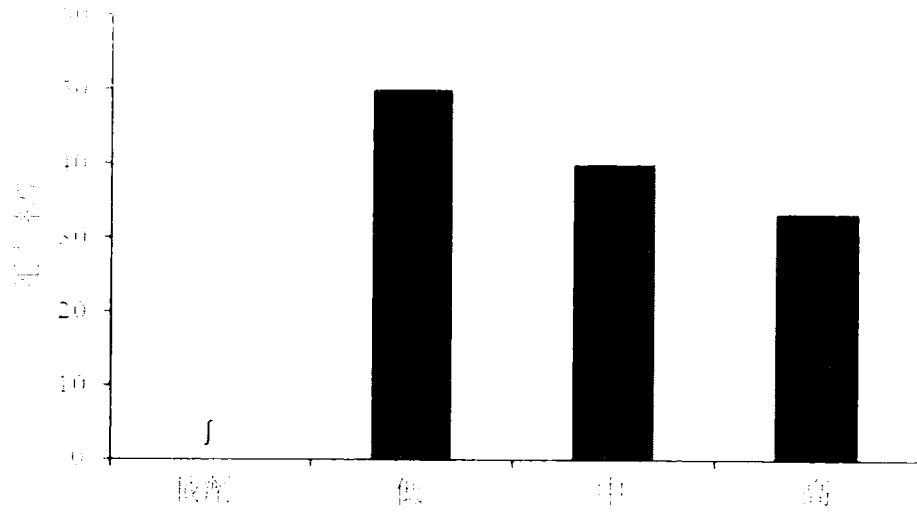
# 第2圖



### 第3圖

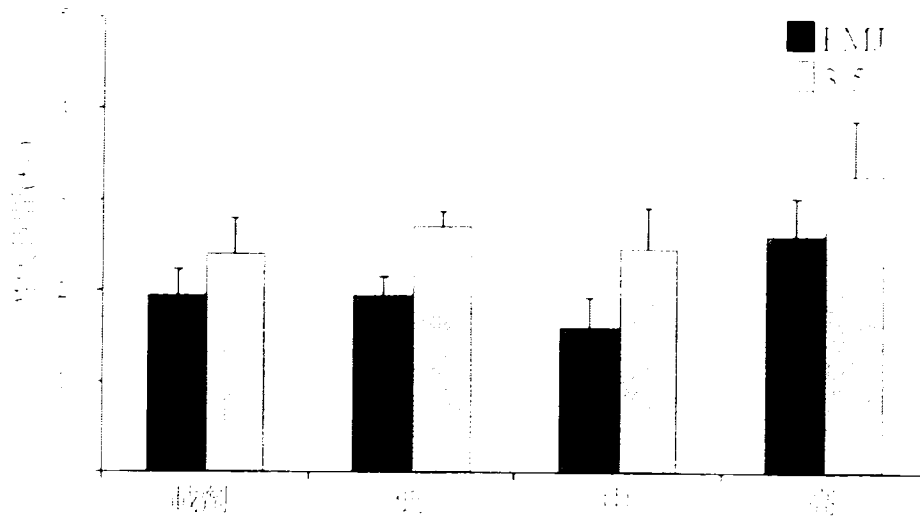


# 第4圖

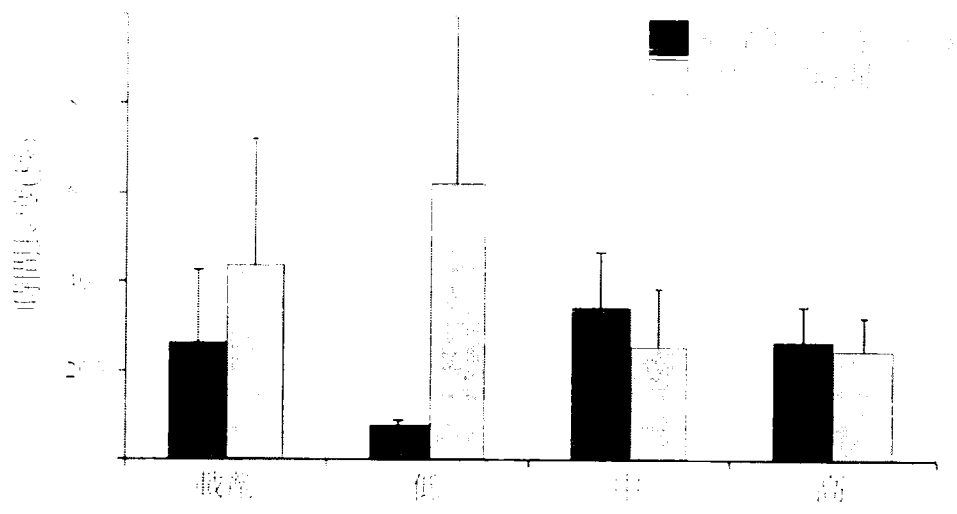




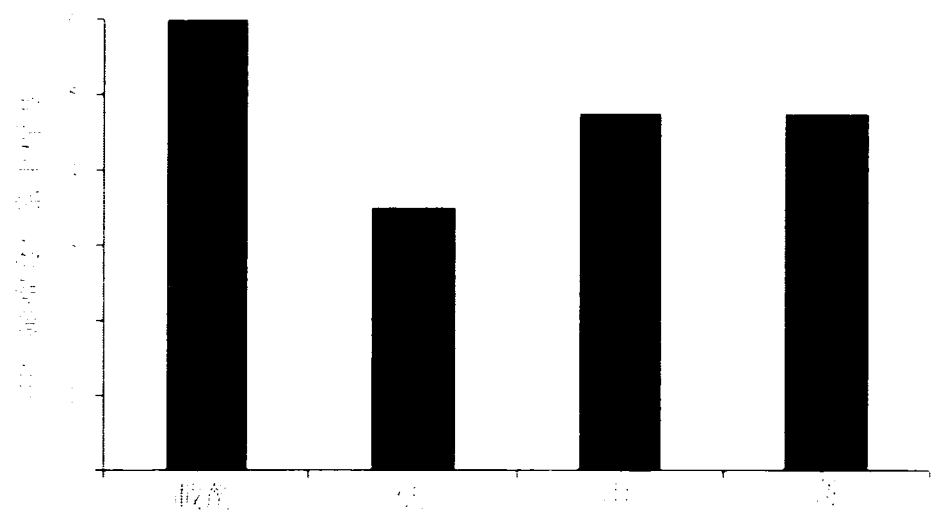
# 第5圖



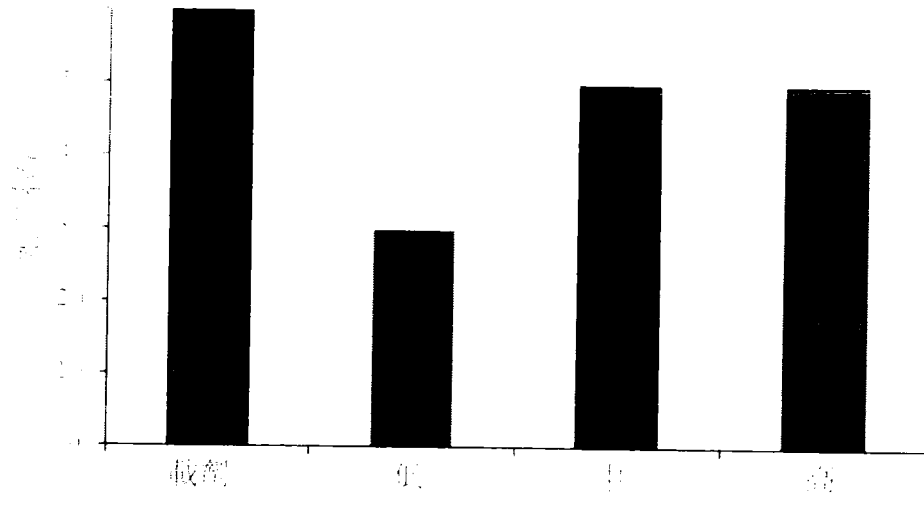
第6圖



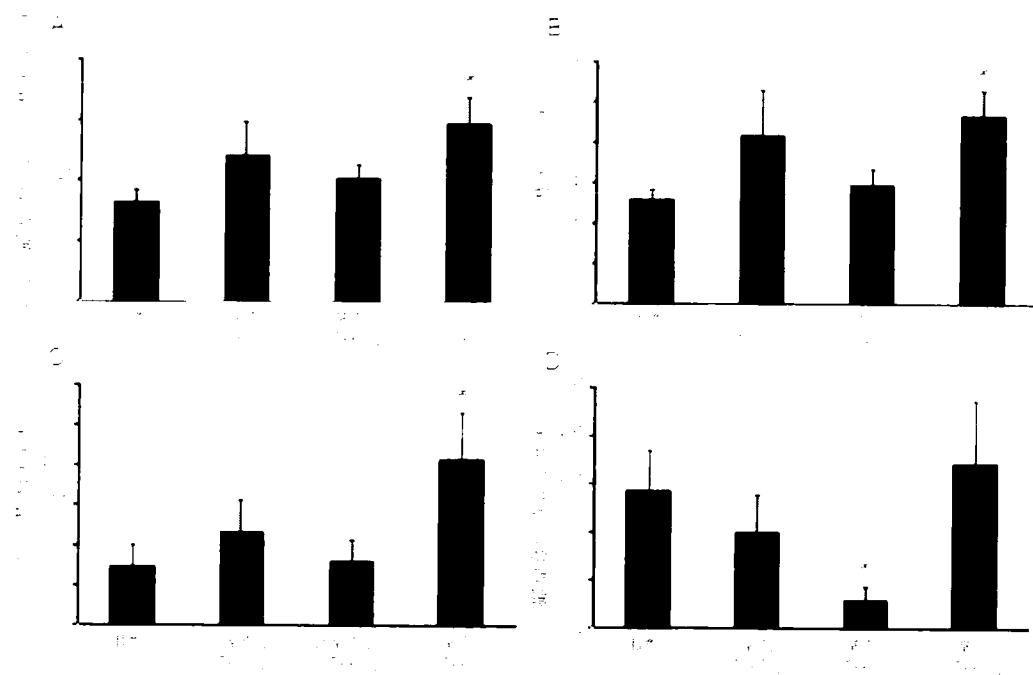
# 第7圖



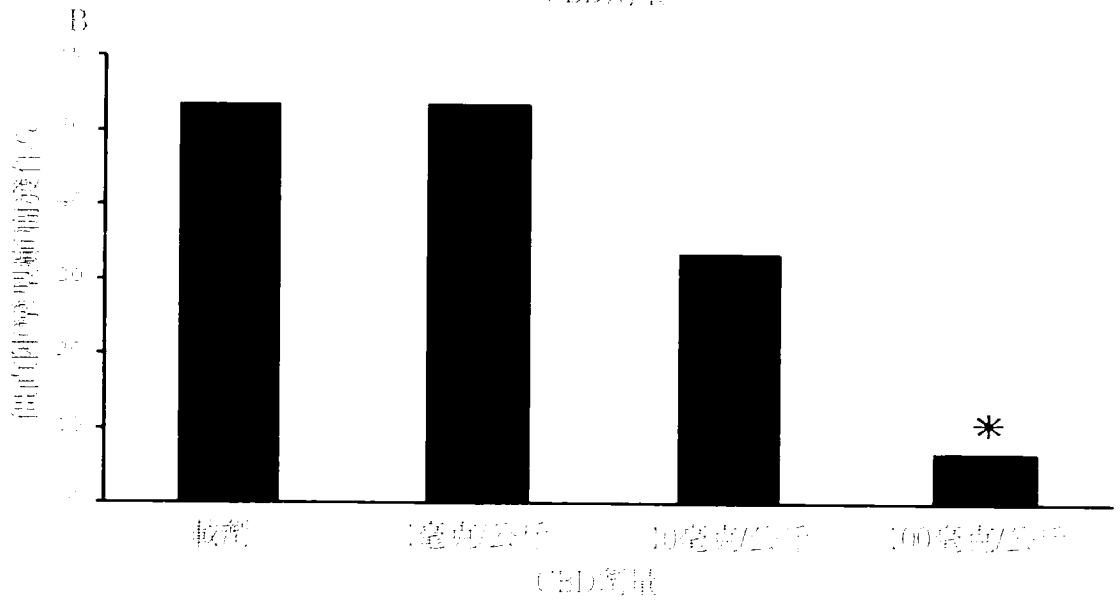
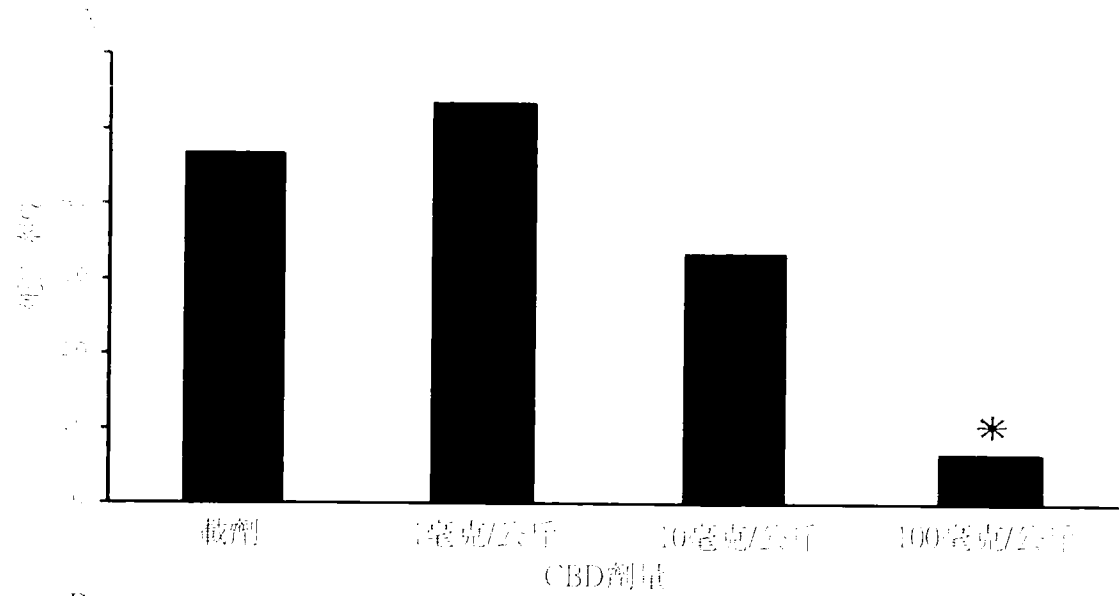
第8圖



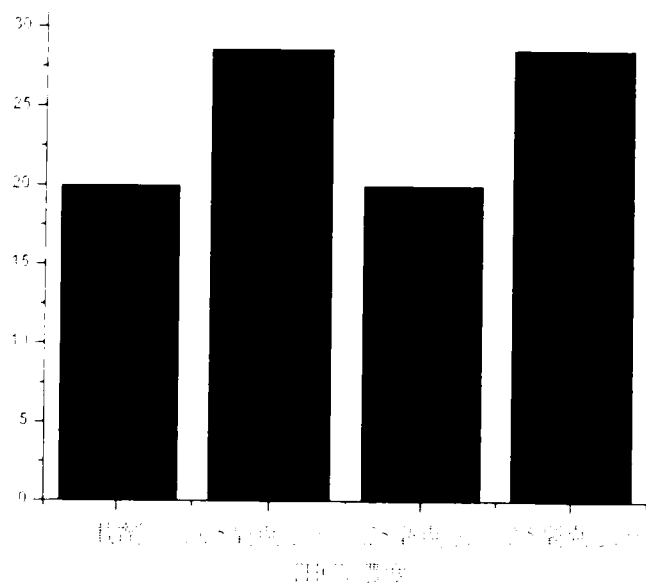
# 第9A-D圖



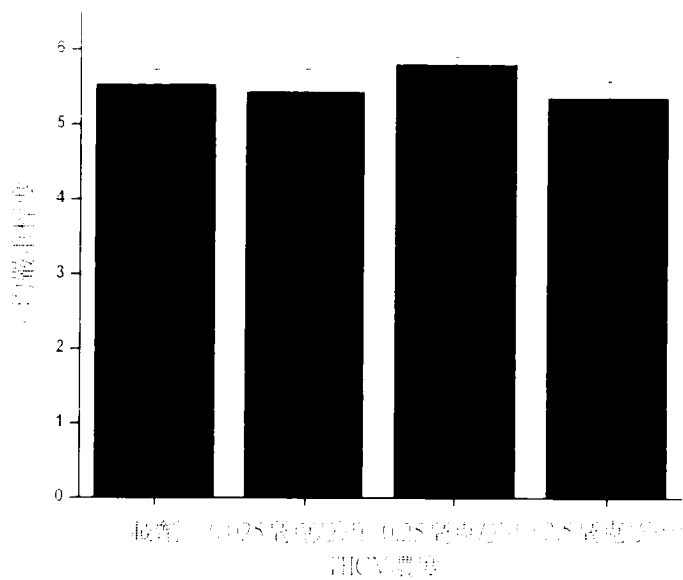
第10A-B圖



# 第11圖



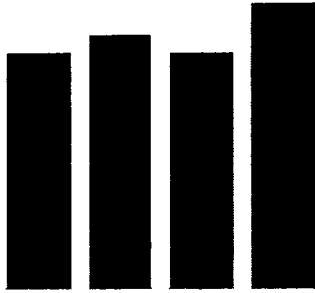
# 第12圖





# 第13A-D圖

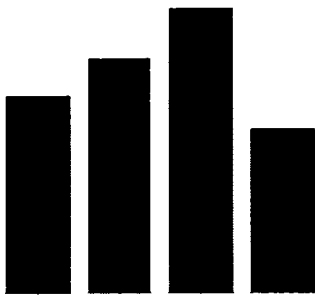
A



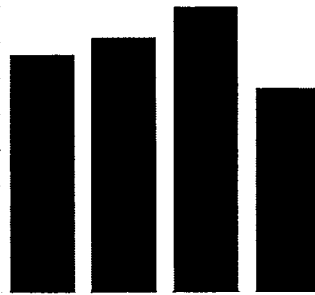
B



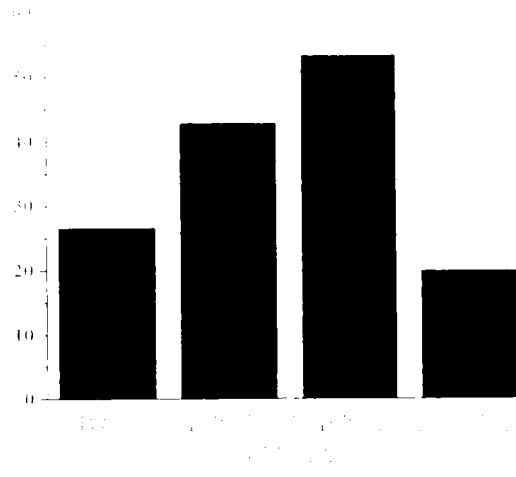
C



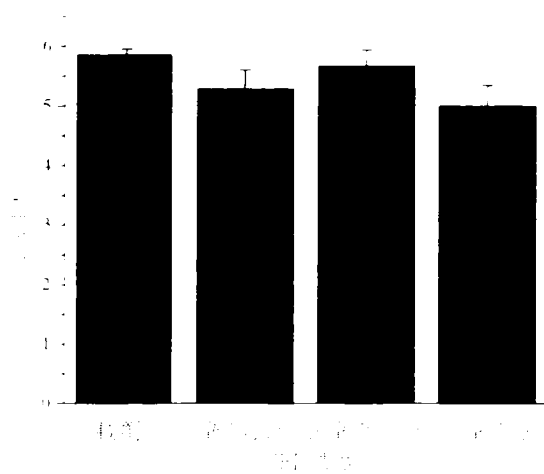
D



# 第14圖

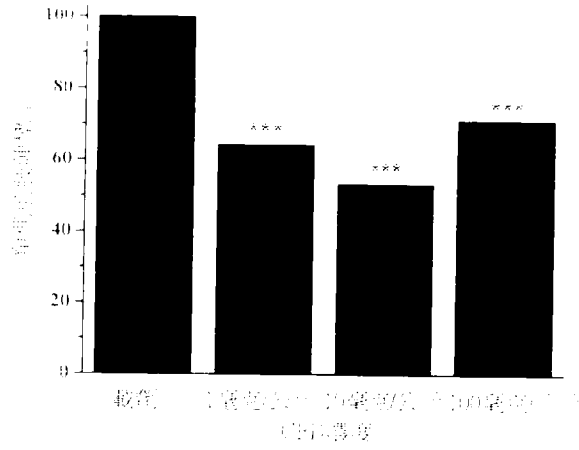


# 第15圖

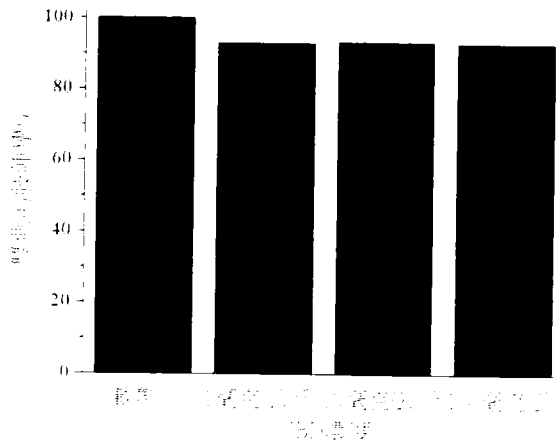


# 第16A-D圖

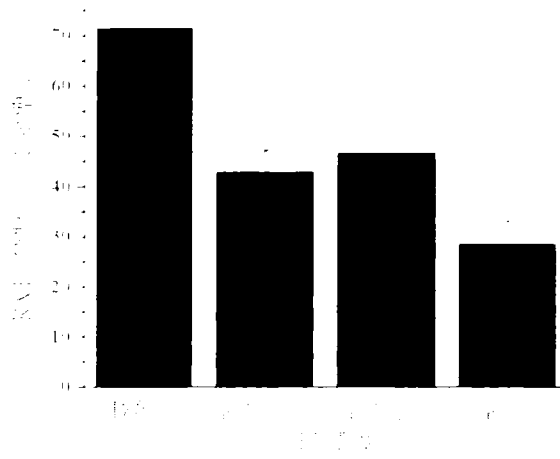
A



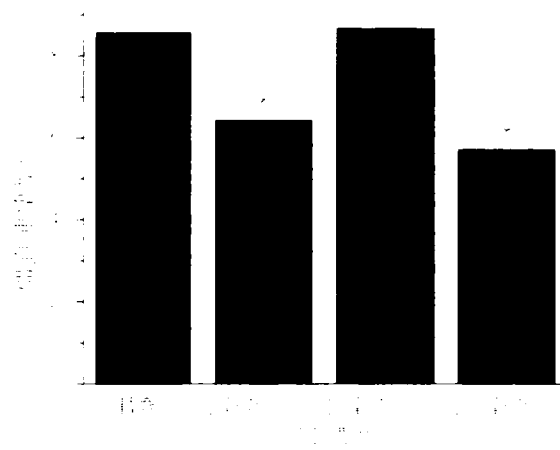
B



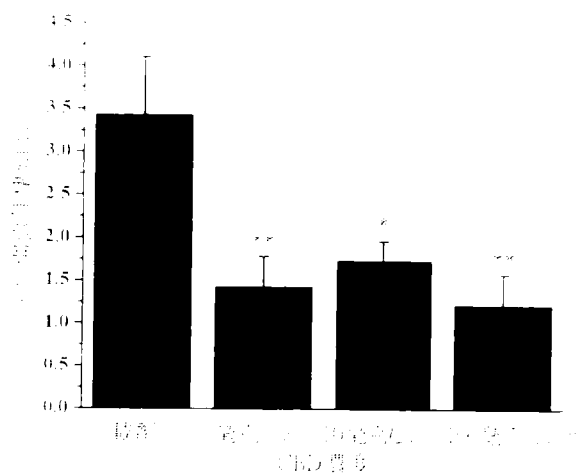
C



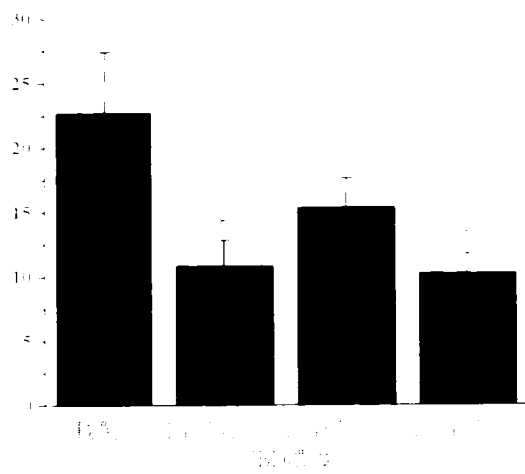
D



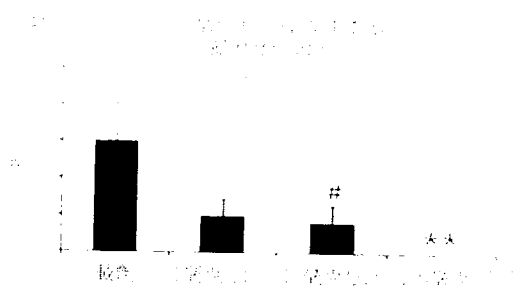
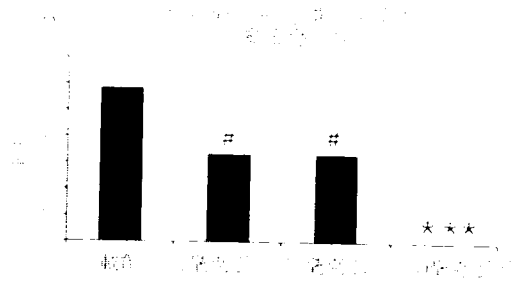
# 第17圖



# 第18圖

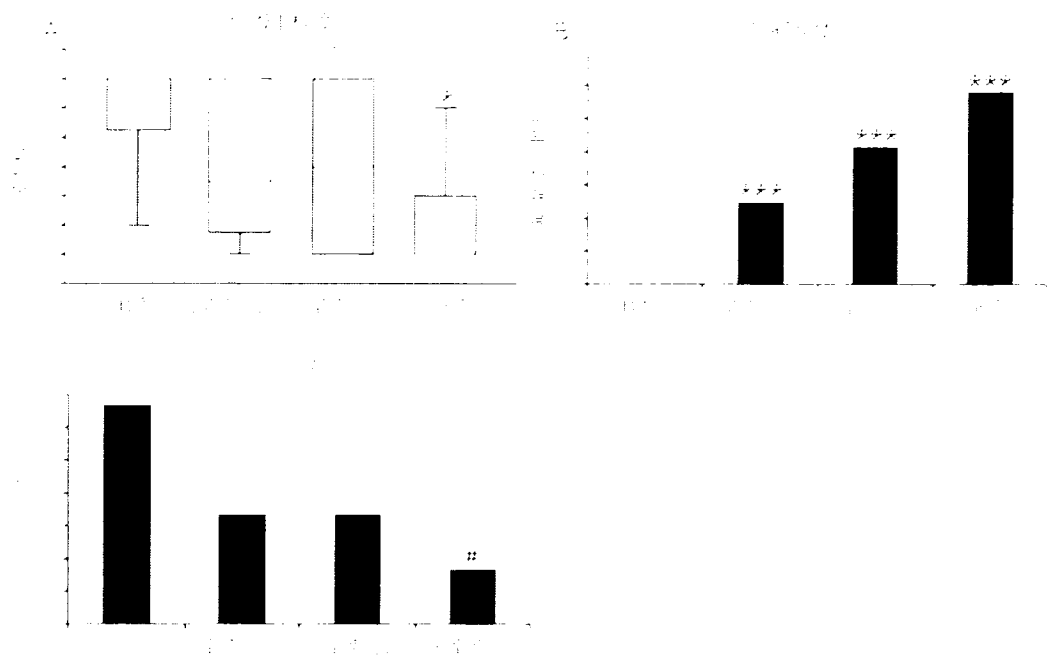


# 第19A-B圖





# 第20A-C圖



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

## 七、申請專利範圍：

1. 一種使用大麻二酚(cannabidiol；CBD)於製造供治療局部性癲癇之藥物的用途，其中該CBD係以提供至少400毫克的每日劑量之量存在。
2. 如請求項1之用途，其中該CBD係以提供自400至800毫克的每日劑量之量存在。
3. 如請求項2之用途，其中該CBD係與四氫次大麻酚(tetrahydrocannabivarin；THCV)組合使用。
4. 如請求項3之用途，其中該THCV係以提供至少1.5毫克的每日劑量之量存在。
5. 如請求項4之用途，其中該THCV係以提供至少15毫克的每日劑量之量存在。
6. 如請求項1至5項中任一項之用途，其中該CBD單獨或與THCV組合係以一植物萃取物形式存在。
7. 如請求項6之用途，其中該植物萃取物就存在於該萃取物中之任何大麻素的百分比而言，包含低於5重量%的四氫大麻酚(THC)。
8. 如請求項7之用途，其中該植物萃取物就存在於該萃取物中之任何大麻素的百分比而言，包含低於1重量%的四氫大麻酚(THC)。
9. 如請求項1至5項中任一項之用途，其中該CBD單獨或與THCV組合係以純的或經單離之大麻素形式存在。