(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organização Mundial da Propriedade Intelectual
Secretaria Internacional

(43) Data de Publicação Internacional
15 de Agosto de 2019 (15.08.2019)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicação Internacional
WO 2019/153064 A1

(51) Classificação Internacional de Patentes:
A61K 31/352 (2006.01) *A61P 25/08* (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(21) Número do Pedido Internacional:
PCT/BR2019/050040

(22) Data do Depósito Internacional:
11 de Fevereiro de 2019 (11.02.2019)

(25) Língua de Depósito Internacional: Português

(26) Língua de Publicação: Português

(30) Dados Relativos à Prioridade:
102018002843-0
09 de Fevereiro de 2018 (09.02.2018) BR

(71) Requerentes: **PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA** [BR/BR]; Rua Mitsugoro Tanaka, nº 145, Centro Industrial Nilton Alberto Castro Arruda, PR, Toledo (BR). **UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO** [BR/BR]; Rua da Reitoria, 374, SP, São Paulo (BR).

(72) Inventores: **DONADUZZI, Luiz**; Rua Crissiumal, 2439. Jardim La Salle, PR, Toledo (BR). **DONADUZZI, Carmen Maria**; Rua Crissiumal, 2439. Jardim La Salle, PR, Toledo (BR). **JUNIOR, Liberato Brum**; Rua Independência, 1723. Centro, PR, Toledo (BR). **ZIMMERMAN, Patrícia Moura Da Rosa**; Rua Ângela Bortoncello Pasquali, 165. Jardim Gisella, PR, Toledo (BR). **WEBLER, Emanuelle**; Rua Santa Edwiges, 100. Jardim Pancera, PR, Toledo (BR). **RECHIA, Letícia Mello**; Rua São João, 8446. Jardim Gisela, PR, Toledo (BR). **CRIPPA, José Alexandre**; Rua Mantiqueira,1070. Alto da Boa Vista, SP, Ribeirão Preto (BR). **HALLAK, Jaime Eduardo Cecilio**; Rua Conde Afonso Celso 534 - Jd Sumaré, SP, Ribeirão Preto (BR). **ZUARDI, Antonio Waldo**; Av. Candido Pereira Lima 745, Jd Recreio, SP, Ribeirão Preto (BR). **GUIMARÃES, Francisco Silveira**; Rua Pau Brasil 261, SP, Ribeirão Preto (BR). **CAMPOS, Alline Cristina De**; Rua João Gomes Frossard, 500 Apto 83- Jd Nova Aliança, SP, Ribeirão Preto (BR). **TUMAS, Vitor**; Rua Jacaratiá 124, SP, Ribeirão Preto (BR). **GUIMARÃES, Elaine Aparecida Del Bel Belluz**; Rua Pau Brasil 261, SP, Ribeirão Preto (BR).

(74) Mandatário: **REMER VILLAÇA & NOGUEIRA ASSESSORIA E CONSULTORIA DE PROPRIEDADE INTELECTUAL S/S**; Rua Padre João Manuel, 755, 9º andar, Cerqueira César, São Paulo, 01411-001 São Paulo (BR).

(81) Estados Designados *(sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção nacional existentes)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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) Estados Designados *(sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção regional existentes)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION, EXCIPIENT FOR THE COMPOSITION AND USE OF THE COMPOSITION

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, EXCIPIENTE PARA A COMPOSIÇÃO E USO DA COMPOSIÇÃO

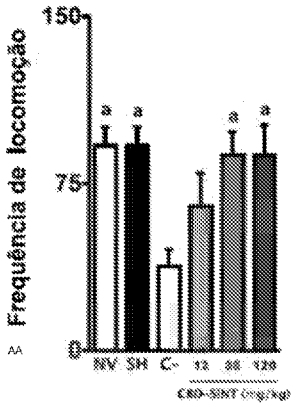


Figura 25

AA Locomotion frequency

(57) Abstract: The present invention describes a pharmaceutical composition containing synthetic cannabidiol and the use thereof in obtaining a medicinal product for the treatment of neurological disorders, and also the principal excipients used in the production process, in addition to the process for preparing same on a small, medium and large scale. More specifically, the present invention discloses the use of the composition for the treatment of neurological disorders in the human or animal population, especially in the treatment of Parkinson's disease, in a range of from 300 to 850 mg/day or in daily doses of 100 to 1750 mg for a neuroprotective action. The present invention pertains to the field of pharmacy and medicine.

(57) Resumo: A presente invenção descreve uma composição farmacêutica contendo Canabidiol sintético e seu uso na obtenção de um medicamento para o tratamento de transtornos neurológicos, bem como os principais excipientes utilizados no processo produtivo, além do seu processo de preparo em pequena, média e larga escala. Mais especificamente, a presente invenção revela a utilização da composição para o tratamento de distúrbios neurológicos em população humana ou animal, em especial no tratamento da doença de Parkinson, na faixa de 300 a 850 mg/dia ou em doses diárias de 100 a 1750 mg para ação neuroprotetora. A presente invenção se situa no campo da Farmácia e Medicina.

WO 2019/153064 A1

(Continua na página seguinte)

UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), Europeu (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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— *com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))*

— *em preto e branco; o pedido internacional tal como depositado contém cores ou níveis de cinza e pode ser baixado do PATENTSCOPE*

Relatório Descritivo de Patente de Invenção

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, EXCIPIENTE PARA A COMPOSIÇÃO E USO DA COMPOSIÇÃO

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção revela uma composição e seu uso como medicamento para o tratamento de distúrbios neurológicos a ser administrado preferencialmente em seres humanos, podendo também ser utilizado para o tratamento de animais. A presente invenção situa-se no campo da Farmácia e da Medicina.

Antecedentes da Invenção

[0002] A doença de Parkinson é uma doença crônica, progressiva, que acomete uma em cada mil pessoas e afeta diretamente a qualidade de vida dos portadores. É uma patologia resultante da morte dos neurônios produtores de dopamina da substância negra, apresentando uma etiologia idiopática. Acredita-se que o seu surgimento provém de fatores ambientais e genéticos, podendo interagir e contribuir para o desenvolvimento da neurodegeneração.

[0003] Quando os sinais e sintomas são detectados, provavelmente já ocorreu a perda de aproximadamente 60% dos neurônios dopaminérgicos, e o conteúdo de dopamina no estriado já está cerca de 80% inferior ao normal. Diante disto, o desenvolvimento de medicamentos e pesquisas mais aprofundadas para o tratamento da doença de Parkinson se fazem relevantes.

[0004] Os principais sintomas desta doença são lentidão, rigidez, resistência ao movimento passivo, dificuldade de equilíbrio postural e tremor. Em estágios avançados pode ocorrer demência, comprometimento cognitivo e extensão do processo mórbido cerebral. Os tratamentos disponíveis no mercado tratam os sintomas, mas não mudam o processo degenerativo. Com o passar do tempo, como o quadro clínico do paciente vai agravando, há maior dificuldade de

controlar os sintomas.

[0005] Os principais medicamentos atualmente indicados para a doença de Parkinson são: cloridrato de triexifenidil, levodopa + cloridrato de benserazida, mesilato de rasagilina, levodopa + carbidopa, dentre outros.

[0006] O Canabidiol tem se mostrado uma alternativa promissora para vários transtornos neurológicos, altamente eficaz e desprovido de psicotoxicidade e demais efeitos colaterais. A ação neuroprotetora proposta nesta invenção, que retarde a progressão da doença de Parkinson e de outras doenças neurológicas e minimize o agravamento do quadro clínico do paciente, diminuindo a extensão do processo mórbido relativo sistema dopaminérgico para outras áreas cerebrais, sendo inédita.

[0007] Nos últimos 10 anos observou-se um notável aumento de publicações científicas sobre o Canabidiol, principalmente estimulado pela descoberta dos seus efeitos anti-inflamatório, antioxidativo e neuroprotetor. Estes estudos têm sugerido uma vasta gama de possíveis efeitos terapêuticos do ativo em várias indicações terapêuticas.

[0008] Há dados de estudos pré-clínicos que utilizaram o modelo de lesão estriatal de ratos com a toxina 6-hidróxi-dopamina e o ativo diminuiu a degeneração de neurônios dopaminérgicos e a ativação de células microgliais. Contudo, os mecanismos responsáveis por estes efeitos não estão elucidados.

[0009] Considerando que não existem estudos pré-clínicos suficientes para caracterizar o potencial terapêutico do Canabidiol no tratamento da doença de Parkinson, nem formulação farmacêutica para tal indicação, a presente invenção vai além destes ensinamentos genéricos e preliminares, descrevendo e provando a viabilidade de formulação para tal indicação.

[0010] Análises funcionais motoras e de co-morbidades que usualmente acompanham a doença de Parkinson precisam ser comprovadas com o Canabidiol sintético, Canabidiol de origem vegetal e/ou associação.

[0011] Na busca pelo estado da técnica em literaturas científica e patentária, foram encontrados os seguintes documentos que tratam sobre o tema:

[0012] O documento WO 2009/020666, intitulado "*ORAL CANNABINOID LIQUID FORMULATIONS AND METHODS OF TREATMENT*", revela uma composição oral líquida de canabinóides, onde o solvente é aquoso, e possui um perfil de absorção *in vivo* mais eficiente que as cápsulas gelatinosas comerciais.

[0013] O documento US 7025992, intitulado "*Pharmaceutical formulations*", revela uma formulação de canabinóides na forma de pó, que quando hidratada, tem sua absorção facilitada por meio de um emulsificante.

[0014] O documento WO 2015/068052, intitulado "*TERPENE AND CANNABINOID FORMULATIONS*", revela lipossomas compreendendo canabinóides e terpenos.

[0015] O documento BR 10 2015 024165 8, intitulado "*COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL COMPREENDENDO CANABINÓIDE, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E SEU USO*", revela composição farmacêutica oral compreendendo canabinóide, processo para seu preparo e seu uso.

[0016] Assim, do que depende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a formulação aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

[0017] Em suma, notam-se diversas formulações para tratamento de transtornos neurológicos.

Sumário da Invenção

[0018] Dessa forma, a presente invenção descreve duas novas formulações compreendendo canabidiol (CBD) de origem sintética e vegetal, respectivamente, e que possui uma atividade surpreendente neuroprotetora, bem como, para a o tratamento de diversos transtornos neurológicos.

[0019] Em um primeiro objeto, a presente invenção apresenta uma composição farmacêutica contendo o princípio ativo Canabidiol de origem sintética, e com: até 0,06% de canabinol, até 0,06% de Delta-8-tetra-

hidrocanabinol, até 0,06% de Delta-9-tetra-hidrocanabinol, até 0,06% de éster metílico do ácido canabidiólico, até 0,06% de mentadienol e até 0,06% de olivetolato de metila.

[0020] Em um segundo objeto, a presente invenção apresenta excipiente para composição compreendendo óleo de origem vegetal, animal ou mineral ou combinação dos mesmos.

[0021] Em um terceiro objeto, a presente invenção revela o uso da composição farmacêutica com ação neuroprotetora.

[0022] Em um quarto aspecto, a presente invenção apresenta o uso da composição farmacêutica para a preparação de um medicamento para o tratamento de transtornos neurológicos.

[0023] Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e serão descritos detalhadamente a seguir.

Breve Descrição das Figuras

[0024] São apresentadas as seguintes figuras:

[0025] A figura 1 mostra tabela com dados de aparência geral e alterações comportamentais de ratos (machos e fêmeas) tratados agudamente com o CBD-SINT durante as primeiras 8 horas após a administração.

[0026] A figura 2 mostra tabela com dados de aparência geral e alterações comportamentais de camundongos (machos e fêmeas) tratados agudamente com o CBD-SINT durante as primeiras 8 horas após a administração.

[0027] A figura 3 mostra tabela com dados de efeitos do tratamento agudo com o CBD-SINT sobre o peso absoluto (g) e relativo (%) de órgãos e peso corporal final de ratos (machos e fêmeas) após 14 dias de exposição.

[0028] A figura 4 mostra tabela com dados de efeitos do tratamento agudo com o CBD-SINT sobre o peso absoluto (g) e relativo (%) de órgãos e peso corporal final de camundongos (machos e fêmeas) após 14 dias de exposição.

[0029] A figura 5 mostra o número médio de eritrócitos policromáticos micronucleados (EPCMN) entre os diferentes grupos experimentais obtidos

durante o teste do micronúcleo.

[0030] A figura 6 mostra os efeitos do tratamento agudo com o CBD-SINT e ciclofosfamida sobre Índice de Dano (A e B) e Frequência de Dano (C e D) ao DNA de ratos machos e fêmeas.

[0031] A figura 7 mostra tabela com dados de mutagenicidade do CBD-SINT com (+S9) e sem (-S9) ativação metabólica para duas linhagens de Salmonella typhimurium (TA98 e TA100).

[0032] A figura 8 mostra tabela com dados de razão de mutagenicidade (RM) do CBD-SINT com (+S9) e sem (-S9) ativação metabólica para duas linhagens de *Salmonella typhimurium* (TA98 e TA100).

[0033] A figura 9 mostra tabela com dados de efeitos do tratamento agudo com o CBD-SINT nos comportamentos e sinais clínicos observados no teste de Irwin modificado.

[0034] A figura 10 mostra tabela com dados de efeitos do tratamento agudo com o CBD-SINT sobre a frequência respiratória, gases, eletrólitos e metabólitos sanguíneos.

[0035] A figura 11 mostra eletrocardiogramas representativos e os dados quantitativos para coelhos tratados com o placebo ou CBD-SINT nas doses de 17, 51 e 170 mg/kg.

[0036] A figura 12 mostra os resultados obtidos das pressões arteriais sistólica, diastólica e média registradas em animais do grupo controle.

[0037] A Figura 13 mostra o esquema utilizado nos ensaios de memória (labirinto aquático de Morris) que foram realizados diariamente do dia 1 ao dia 10 após a administração da neurotoxina MPTP.

[0038] A figura 14 mostra o esquema utilizado nos ensaios de memória (labirinto aquático de Morris) que foram realizados diariamente do dia 18 ao dia 28 após a administração da neurotoxina 6-OHDA.

[0039] A figura 15 mostra o modelo utilizado no teste do campo aberto.

[0040] A figura 16 mostra o modelo utilizado no labirinto aquático de Morris.

[0041] A figura 17 mostra os tempos de latência para iniciar os movimentos no

teste do campo aberto após 24 horas e 10 dias da administração do MPTP.

[0042] A figura 18 mostra as frequências de levantar dentre todos os grupos experimentais tratados com MPTP.

[0043] A figura 19 mostra as frequências de locomoção dentre todos os grupos experimentais tratados com MPTP.

[0044] A figura 20 mostra o tempo de imobilidade obtido do tratamento com MPTP.

[0045] A figura 21 mostra os resultados obtidos do efeito do CBD-SINT sobre a memória com o tratamento com MPTP.

[0046] A figura 22 mostra os valores encontrados para os níveis de dopamina, DOPAC e AVM estriatal dentre os diferentes grupos experimentais tratados com MPTP.

[0047] A figura 23 mostra o tempo de imobilidade dentre todos os grupos experimentais tratados com a toxina 6-OHDA.

[0048] A figura 24 mostra o tempo de latência ao movimento apresentado pelos animais tratados com a toxina 6-OHDA.

[0049] A figura 25 mostra as frequências de locomoção dos diferentes grupos experimentais tratados com a toxina 6-OHDA.

[0050] A figura 26 mostra as frequências de levantar dos diferentes grupos experimentais tratados com a toxina 6-OHDA.

[0051] A Figura 27 mostra o tempo de latência necessário para que os diferentes grupos experimentais tratados com a 6-OHDA e seus respectivos controles encontrem a plataforma no teste do Labirinto Aquático de Morris.

Descrição Detalhada da Invenção

[0052] A presente invenção revela uma composição farmacêutica compreendendo de 50 a 400 mg do princípio ativo Canabidiol de origem sintética, com: até 0,06% de canabinol, até 0,06% de Delta-8-tetra-hidrocanabinol, até 0,06% de Delta-9-tetra-hidrocanabinol, até 0,06% de éster metílico do ácido canabidiólico, até 0,06% de mentadienol e até 0,06% de

olivetolato de metila. A presente invenção também revela o uso desta composição na preparação de um medicamento para o tratamento de transtornos neurológicos, devido à sua ação neuroprotetora, tendo sua administração via oral em uma dose entre a faixa de Canabidiol de 100 a 1750 mg/dia.

[0053] A presente invenção revela uma composição para favorecer a biodisponibilidade e/ou modular a sua liberação para redução da administração da dose diária, favorecendo a adesão do paciente ao tratamento.

[0054] A presente invenção revela uma composição para melhorar propriedades organolépticas do(s) princípio(s) ativo(s).

[0055] A presente invenção revela a administração oral da composição nas formas farmacêuticas orais cápsula gelatinosa dura, cápsula mole, comprimido, comprimido revestido, comprimido orodispersível, comprimido efervescente, pastilha, xarope, suspensão e/ou solução.

[0056] A presente invenção é indicada para o tratamento de distúrbios neurológicos, como epilepsia refratária, epilepsia, esquizofrenia, distúrbios do sono, transtorno pós-traumático, dor neuropática, alívio de dor crônica e autismo, preferencialmente para a indicação terapêutica relacionada ao tratamento da doença de Parkinson, sendo indicada preferencialmente para tratamento de seres humanos, podendo ser indicada para patologias envolvendo animais de pequeno, médio e grande porte.

[0057] A presente descrição visa aprofundar o detalhamento sobre o conceito inventivo, prover exemplos que facilitem a cognição/compreensão do mesmo e fornecer dados técnicos precisos sobre algumas das formas de concretizar o conceito inventivo da criação. A descrição detalhada também visa evitar a repetição, por terceiros, da extensa experimentação, investimentos financeiros, de tempo e de atividade intelectual que os inventores/depositante fizeram para resolver os problemas técnicos ora resolvidos.

Processo de Obtenção do Canabidiol sintético

[0058] Em um processo de obtenção do Canabidiol sintético compreende-se

as seguintes etapas:

a. Reação de condensação, partindo dos compostos mentadienol e olivetolato de metila, para o obtenção do éster metílico do ácido canabidióico.

b. Reações de saponificação de descarboxilação, partindo do éster metílico do ácido canabidióico obtido anteriormente, para a obtenção do Canabidiol sintético bruto.

c. Filtração do Canabidiol bruto obtido.

d. Cristalização do Canabidiol bruto obtido.

e. Recristalização do Canabidiol bruto obtido.

f. Secagem do do Canabidiol bruto obtido.

[0059] Considera-se como escopo da presente invenção, o desenvolvimento de composição compreendendo Canabidiol sintético, que é um canabinóide sintético e Canabidiol fitofármaco que é um canabidiol de origem vegetal.

[0060] Para fins desta invenção, canabinóides sintéticos são os compostos capazes de interagir com os receptores canabinóides e que não são encontrados nem de forma endógena, nem nas plantas.

[0061] Também está no escopo da presente invenção os sais e ácidos farmaceuticamente do(s) composto(s) mencionado(s) acima, bem como sua mistura com outros canabinóides.

[0062] A dose terapêutica da administração oral da formulação a base de Canabidiol varia de 100 a 1750 mg/dia, preferencialmente entre 300 e 850 mg/dia em dose única ou divididos ao longo do dia.

[0063] As composições orais da presente invenção apresentam concentração de Canabidiol dentro das especificações estabelecidas na metodologia analítica objeto desta patente, permanecendo estáveis por longos períodos de tempo, incluindo o período de armazenamento e validade, sem surgimento considerável de degradações como o Delta-9-tetra-hidrocanabinol ou outro composto psicoativo.

[0064] Os excipientes utilizados na composição da presente invenção são os excipientes comumente encontrados no estado da técnica e conhecidos por

especialistas da área farmacêutica. Exemplos não limitantes incluem antioxidantes, edulcorantes, conservantes, opacificantes, lubrificantes, desintegrantes, diluentes e combinações dos mesmos.

[0065] O antioxidante pode ser selecionado a partir de acetilcisteína tocoferóis, α-tocoferol, d-α-tocoferol, DL-α-tocoferol, palmitato de ascorbila, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), lecitina, cisteína, cloridrato de cisteína, galato de propila, ácido ascórbico, ácido isoascórbico, tioglicerol, ácido cítrico, ácido tartárico, EDTA e seus sais, sulfato de hidroxiquinolina, ácido fosfórico, metabissulfito de sódio e citrato de sódio, *t*-butil-hidroquinona (TBHQ) e combinações dos mesmos.

[0066] Os agentes edulcorantes podem ser selecionados a partir de sucralose, sacarina, sacarina sódica, ciclamato de sódio, sorbitol, xilitol, sacarose, glicerol, neohesperidina, aspartame e combinações dos mesmos.

[0067] Os conservantes podem ser selecionados a partir de benzoato de sódio, sorbato de potássio, álcool benzílico, ésteres de parabenos (ácidos phidroxibenzóico) tais como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno e semelhantes, e combinações dos mesmos.

[0068] Os desintegrantes podem ser selecionados dentre crospovidona, croscarmelose, amido glicolato, polacrilina potássica, hidroxipropilcelulose, celulose microcristalina ou combinação dos mesmos.

[0069] Os lubrificantes podem ser selecionados dentre estearato de magnésio, estearil fumarato de sódio, ácido esteárico, citrato de sódio ou combinação dos mesmos.

[0070] Os diluentes podem ser selecionados dentre polióis diversos (e.g. maltitol, manitol e xilitol), celulose microcristalina, amido, talco, maltodextrina, sacarose e dextrose, óleos de origem vegetal, animal ou mineral ou combinação dos mesmos.

[0071] Os solventes oleosos podem ser escolhidos do grupo que compreende óleo de semente de uva, óleo de gergelim, óleo de milho, óleo de soja, azeite de oliva, óleo de girassol, óleo de canola, óleo de noz, óleo de linhaça, óleo de

abacate, óleo de menta, óleo de amendoim, óleo de castor hidrogenado, óleo de coco, óleo de açaí, óleo de andiroba, óleo de babaçu, óleo de buriti, óleo de castanha do Brasil, óleo de copaíba, óleo de maracujá, óleo de pracaxi, óleo de patauá, triglicerídeos, óleo de prímula, óleo de cártamo, óleo de amêndoas, óleo de borragem, óleo de semente de romã, óleo de espinheira marítima, óleo de alho, óleo de krill, óleo de fígado de bacalhau, óleo de palma, óleo de peixe, óleo de mamona hidrogenado, óleo de macadâmia, óleo de rosa mosqueta, óleo de algodão, e combinações dos mesmos.

[0072] Preferencialmente, o solvente oleoso é o óleo de milho.

Processo de Preparo da Composição Farmacêutica

[0073] O processo de produção utiliza equipamentos usuais à preparação de formas farmacêuticas sólidas, como por exemplo: Peneiras vibratórias, misturadores farmacêuticos (Misturador em "V", Misturador Duplo-Cone, Misturador BIN e/ou misturador High shear mixer), leito fluidizado, estufa, rolo-compactador, compressoras e encapsuladoras farmacêuticas tipo rotativas, revestidoras (tacho perfurado e drageadeiras), agitadores e moinho coloidal/ultra turrax.

[0074] O processo de produção utiliza equipamentos usuais à preparação de péletes, como por exemplo: Peneiras vibratórias, fundidores, tanques de preparo, misturadores farmacêuticos, leitos fluidizados top e bottom spray, extrusores, esferonizadores e encapsuladoras.

[0075] O processo de produção utiliza equipamentos usuais à preparação de cápsulas moles, como por exemplo: Peneiras vibratórias, misturadores farmacêuticos, reatores, tanques agitadores, moinho coloidal, encapsuladoras, túneis de secagem, estufas e câmaras climatizadas. Este processo produtivo consiste basicamente de 4 passos: 1. Preparo da massa de gelatina fundida; 2. Preparo do enchimento com o ativo; 3. Encapsulamento; e 4. Secagem das cápsulas. As quantidades necessárias de material em cada etapa são proporcionais ao número de capsulas a ser preparado.

[0076] Um processo para o preparo de uma composição da presente invenção

compreende as etapas de:

a. Dissolução do(s) ativo(s) em solvente ou em co-solvente, seguido de adição dos demais adjuvantes e homogeneização, com ou sem aquecimento, e/ou

b. Dissolução do(s) ativo(s) em solvente ou em co-solvente, seguido de adição dos demais adjuvantes e homogeneização e incorporação a suporte para administração transdérmica, e/ou

c. Dissolução ou suspensão do(s) ativo(s) em solvente ou em co-solvente, seguido de adição dos demais adjuvantes e homogeneização e incorporação a suporte para administração nasal e/ou pulmonar, e/ou

d. Adição do(s) ativo(s) e excipientes, homogeneização e encapsulamento, e/ou.

e. Adição do(s) ativo(s) e excipientes, microesferonização, homogeneização e encapsulamento.

f. Adição do(s) ativo(s) e excipientes, microesferonização, homogeneização e compressão, e/ou

g. Adição do(s) ativo(s) e excipientes, homogeneização, compressão e revestimento, e/ou.

h. Adição do(s) ativo(s) e excipientes, homogeneização, granulação e compressão.

i. Incorporação do ativo em sistemas lipossomais, nanopartículas e/ou nanocápsulas.

[0077] É um adicional objeto da presente invenção um processo de preparo empregando nanotecnologia, lipossomas, péletes, microemulsões e adesivos.

[0078] As formulações propostas devem apresentar reprodutibilidade adequada, através de processo produtivo em larga escala devidamente validado.

[0079] Em um primeiro objeto, a presente invenção apresenta uma composição farmacêutica contendo o princípio ativo Canabidiol de origem sintética, e com: até 0,06% de canabinol, até 0,06% de Delta-8-tetra-

hidrocanabinol, até 0,06% de Delta-9-tetra-hidrocanabinol, até 0,06% de éster metílico do ácido canabidiólico, até 0,06% de mentadienol e até 0,06% de olivetolato de metila.

[0080] Em uma concretização da composição, ela se apresenta uma faixa de Canabidiol de origem sintética entre 50 a 400 mg.

[0081] Em uma concretização da composição, ela apresenta formas farmacêuticas orais de cápsula gelatinosa dura, comprimido, comprimido revestido, comprimido orodispersível, comprimido efervescente, pastilha, xarope, suspensão e/ou solução, em especial cápsula gelatinosa mole.

[0082] Em um segundo objeto, a presente invenção apresenta excipiente para composição compreendendo óleo de origem vegetal, animal ou mineral ou combinação dos mesmos.

[0083] Em uma concretização do excipiente, o óleo pode ser selecionado do grupo que compreende óleo de semente de uva, óleo de gergelim, óleo de milho, óleo de soja, azeite de oliva, óleo de girassol, óleo de canola, óleo de noz, óleo de linhaça, óleo de abacate, óleo de menta, óleo de amendoim, óleo de castor hidrogenado, óleo de coco, óleo de açaí, óleo de andiroba, óleo de babaçu, óleo de buriti, óleo de castanha do Brasil, óleo de copaíba, óleo de maracujá, óleo de pracaxi, óleo de patauá, triglicerídeos, óleo de prímula, óleo de cártamo, óleo de amêndoas, óleo de borragem, óleo de semente de romã, óleo de espinheira marítima, óleo de alho, óleo de krill, óleo de fígado de bacalhau, óleo de palma, óleo de peixe, óleo de mamona hidrogenado, óleo de macadâmia, óleo de rosa mosqueta, óleo de algodão, ou combinações dos mesmos.

[0084] Em uma concretização do excipiente, o óleo selecionado é o óleo de milho.

[0085] Em um terceiro objeto, a presente invenção apresenta o uso da composição farmacêutica com ação neuroprotetora.

[0086] Em uma concretização da ação neuroprotetora, ela é administrada na dose entre 100 a 1750 mg/dia.

[0087] Em um quarto objeto, a presente invenção apresenta o uso da composição farmacêutica para a preparação de um medicamento para o tratamento de transtornos neurológicos.

[0088] Em uma concretização dos transtornos neurológicos, eles podem ser - epilepsia refratária, epilepsia, esquizofrenia, distúrbios do sono, transtorno pós-traumático, Alzheimer, ansiedade, depressão, transtorno bipolar, dor neuropática, alívio de dor crônica, autismo, alívio de dor crônica, e doença de Parkinson.

[0089] Em uma concretização do transtorno neurológico, ele é preferivelmente a doença de Parkinson.

[0090] Em uma concretização da dose de Canabidiol, ela está na faixa entre 300 a 850 mg/dia, preferivelmente.

[0091] Em uma concretização da dose de Canabidiol, ela pode ser uma dose única ou dividida ao longo do dia.

[0092] Na presente invenção, entende-se por:

[0093] Atividade neuroprotetora: como aqui usado, o termo atividade "neuroprotetora" refere-se à neuroproteção, isto é, mecanismos e estratégias usados para a proteção dos neurônios contra danos decorrentes de enfermidades que afetam o Sistema Nervoso Central.

[0094] Transtornos neurológicos: como aqui usado, o termo "transtornos neurológicos" refere-se à doenças que afetam a região cerebral, da coluna vertebral e seus respectivos nervos que as conectam. Alguns exemplos incluem: epilepsia refratária, epilepsia, esquizofrenia, distúrbios do sono, transtorno pós-traumático, Alzheimer, ansiedade, depressão, transtorno bipolar, dor neuropática, alívio de dor crônica, autismo e doença de Parkinson.

[0095] Estudo de toxicidade de dose única (aguda): como aqui usado, o termo "estudo de toxicidade de dose única (aguda)" refere-se a um teste para a avaliação da segurança a curto prazo da administração de um determinado composto sobre um animal.

[0096] Estudo de genotoxicidade: como aqui usado, o termo "estudo de

genotoxicidade" refere-se a um estudo da ação de qualquer agente físico, químico ou biológico que produz efeitos tóxicos e genotóxicos, sobre o material genético.

[0097] Teste de micronúcleo: como aqui usado, o termo "teste de micronúcleo" refere-se a um teste citogenético de biomonitoramento de dano genotóxico.

[0098] Ensaio cometa: como aqui usado, o termo "ensaio cometa" refere-se a um teste citogenético de biomonitoramento de dano genotóxico.

[0099] Teste de AMES: como aqui usado, o termo "teste de AMES" refere-se a um ensaio de mutagênese de curto tempo que visa à identificação de substâncias com potencial para induzir mutações genéticas.

[0100] Teste do campo aberto: como aqui usado, o termo "teste do campo aberto" refere-se a um teste para a avaliação da atividade motora de um determinado animal.

[0101] Labirinto aquático de Morris (*cued test*): como aqui usado, o termo "labirinto aquático de Morris (*cued test)*" refere-se a um teste visando a avaliação do hipocampo relacionado à aprendizagem e memória.

EXEMPLOS

[0102] Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, contudo sem limitar, o escopo da mesma.

Exemplo 1. Estudo de toxicidade de dose única (aguda) em ratos e camundongos

[0103] O estudo de toxicidade de dose única (aguda) foi realizado com diferentes grupos de ratos e camundongos (machos e fêmeas) e de acordo com os procedimentos recomendados pela OECD (2001) e ANVISA (2013).

[0104] Após um período de jejum de 6 h, o peso corporal dos animais foi determinado e a dose do CDB sintético foi calculada. Duas doses únicas (1000 e 2000 mg/kg) do CBD sintético foram administradas pela via oral (com auxílio

de uma sonda de gavagem) e intraperitoneal em diferentes grupos de ratos e camundongos (machos e fêmeas). Outros diferentes grupos de roedores foram tratados com o placebo e foram considerados como grupos controle.

[0105] Os animais foram cuidadosamente observados quanto a quaisquer indícios de toxicidade dentro das primeiras oito horas após o tratamento, e diariamente durante um período de 14 dias. No 15° dia todos os animais foram eutanasiados e as respectivas investigações anatomopatológicas foram realizadas no 15° dia após os tratamentos.

[0106] Os efeitos da administração aguda do CBD-SINT em ratos e camundongos sobre a aparência geral e alterações comportamentais estão apresentados nas Figuras 1 e 2.

[0107] Durante as primeiras 8 horas de observação, os animais tratados com o CBD-SINT nas doses de 1000 mg/kg e 2000 mg/kg pela via intraperitoneal apresentaram uma redução expressiva de sua atividade. Além disso, contorções abdominais eventuais também foram observadas. Após este período (8 h), todos os animais mostraram-se ativos e com comportamento dentro da normalidade. Não foram observadas quaisquer alterações significativas na aparência ou no padrão de comportamento geral até o final dos 14 dias de observação. A DL50 do CBD-SINT não foi estipulada porque nenhuma morte foi observada nos animais tratados com doses de até 2000 mg/kg por via oral ou intraperitoneal.

[0108] O peso corporal final de ratos e camundongos, machos e fêmeas, tratados pelas vias oral e intraperitoneal, com diferentes doses do CBD, estão apresentados nas Figuras 3 e 4, respectivamente.

[0109] O peso corporal final e os ganhos de peso corporal, ao longo de todo o período de tratamento, foram semelhantes entre os grupos que receberam o placebo ou o CBD-SINT. Além disso, não houve alteração do consumo diário de ração e água em comparação com o placebo.

[0110] Não houve diferenças significativas no peso absoluto (g) ou relativo (%) de todos os órgãos isolados de ratos e camundongos tratados com o CBD ou

com placebo após 14 dias do tratamento (Figuras 3 e 4).

[0111] O exame macroscópico dos órgãos vitais não revelou nenhuma anormalidade entre todos os grupos experimentais. Não foram observados quaisquer sinais de inflamação, hemorragia, acúmulo de líquido ou outras alterações sugestivas de lesões em todos os tecidos estudados. Nas análises histopatológicas nenhuma alteração significativa foi identificada, sugerindo ausência de toxicidade aguda para o CBD-SINT nas doses utilizadas.

Exemplo 2. Estudo de genotoxicidade em ratos

[0112] As doses do CBD utilizadas foram determinadas a partir do Guia para a Condução de Estudos Não Clínicos de Toxicologia e Segurança Farmacológica necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos (ANVISA, 2013; Versão 1.2) – protocolos de curta duração. Os seguintes testes foram realizados:

Teste do micronúcleo

[0113] Para a realização do teste do micronúcleo (Schmid, 1976), diferentes grupos de ratos (machos e fêmeas; n=10) receberam, pela via oral, três doses do CBD (500, 1000 e 2000 mg/kg). O grupo controle negativo recebeu o placebo por gavagem e o controle positivo foi tratado com ciclofosfamida monohidratada (20 mg/kg – Sigma- Aldrich) pela via intraperitoneal. Após 24 (ciclofosfamida) e 48 horas (CBD-SINT e veículo) do término dos tratamentos, os animais foram eutanasiados por decapitação. Os fêmures foram removidos, a epífise proximal foi retirada para expor o canal medular e, com o auxílio de uma agulha 13 x 4,5 mm e 3 mL de solução de NaCl (150 mM), a medula foi retirada, lavando-se o canal medular com solução de NaCl. O material foi transferido para tubos de vidro e centrifugados a 1000 rpm/5 min. Após a centrifugação, descartou-se o sobrenadante, e o sedimento foi ressuspenso com solução de formaldeído 4% e levemente homogeneizado com o auxílio de uma pipeta Pasteur. Uma gota desta suspensão celular foi colocada em uma lâmina limpa e seca, e depois, realizou-se o esfregaço. As lâminas foram secas à temperatura ambiente e, após 24 horas, coradas com Leishman eosina-azul

de metileno e submetidas à análise microscópica. Para determinação do número de micronúcleos foram contados 2000 eritrócitos policromáticos por animal (1000 em cada lâmina) utilizando-se microscópio óptico, no aumento de 400x. A análise das lâminas foi cega e realizada por um único avaliador.

Ensaio cometa

[0114] Para a realização do ensaio cometa, diferentes grupos de ratos (machos e fêmeas; n=10) receberam, pela via oral, três doses do CBD-SINT (500, 1000 e 2000 mmg/kg). O grupo controle negativo recebeu o placebo por gavagem e o controle positivo foi tratado com ciclofosfamida monohidratada (20 mg/kg – Sigma-Aldrich) pela via intraperitoneal. Após 24 (ciclofosfamida) e 48 horas (CBD-SINT e veículo) do término dos tratamentos amostras de sangue periférico foram coletadas previamente a eutanásia dos animais. A obtenção das lâminas com as células corridas em gel de eletroforese para a avaliação de danos ao DNA foi realizada de acordo com a técnica descrita por Klaude et al. (1996). Um total de 10 µL da suspensão celular obtida pela mistura com 120 µL de agarose LMP 5% a 37°C, foi depositada sobre uma lâmina pré-coberta com agarose normal (1,5%) e levada para refrigeração a 4°C por 10min (cobertas com lamínula) para endurecimento da agarose. Após a adição das células na lâmina foi evitada a exposição à luz direta (irradiação) para prevenção de danos adicionais no DNA. As lamínulas foram retiradas cuidadosamente e as lâminas acondicionadas na solução de lise em refrigerador (4°C) durante 1 hora. Após o tempo da lise, as lâminas foram removidas e colocadas na cuba horizontal de eletroforese, o tampão alcalino de eletroforese foi adicionado de modo a cobrir as mesmas, em seguida a cuba foi mergulhada em um recipiente com gelo (4°C), durante 25 minutos para desnaturação do DNA. Então, foi iniciada a corrida de eletroforese com 25 volts e 300 miliamper. O tempo de corrida foi de aproximadamente 25 minutos. Após eletroforese as lâminas foram retiradas e neutralizadas com 5 ml de solução tampão durante 5 minutos, este procedimento foi repetido mais duas vezes. Após a secagem as lâminas, estas foram fixadas com etanol durante 5 minutos

e estocadas na geladeira até a análise. Para análise, as lâminas foram coradas com 100 µL de brometo de etídio, cobertas com lamínula, e analisadas após aproximadamente 5 minutos. Para visualização dos danos ao DNA, as lâminas foram observadas em aumento de 400x usando microscópio de fluorescência equipado com filtro de excitação de 515-560 nm e um filtro de barreira de 590 nm. Foram analisadas 100 células de cada animal.

Teste de AMES

[0115] Para o teste de AMES, foram utilizadas as linhagens TA 100 e TA 98 de *Salmonella typhimurium*. A linhagem TA 100, que detecta mutágenos causadores da substituição de pares de bases no DNA, contém uma mutação no gene hisG (hisG46), que codifica para a primeira enzima da biossíntese da histidina, tendo o par CG como ponto preferencial para a reversão. A cepa TA 98 apresenta mutação no gene hisD para a reversão oito resíduos repetitivos de GC e detecta compostos mutagênicos que causam deslocamento do quadro de leitura do DNA. De acordo com a metodologia de incorporação direta em placas, desenvolvida por Maron e Ames (1983), diferentes concentrações do CBD-SINT (375, 250, 125 e 62,5 µg/placa) foram misturados a 0,1 ml da cultura de bactérias e 2 ml de ágar superfície (top agar), suplementado com traços de histidina e biotina. Para os ensaios com ativação metabólica, foram adicionados também 0,5 ml da fração microssomal S9 homogeneizada de fígado de rato (fração pós-mitocondrial, suplementada com um cofator, preparada a partir de fígado de roedores tratados com um agente indutor enzimático, arocloror 1254) (MOLTOX – Molecular Toxicology, USA). Como controle negativo foi utilizado a água bidestilada (veículo). Utilizou-se como controle positivo para a TA98, a 4-nirofenilenodiamina (NPD) dissolvida em DMSO, numa concentração de 10 µg/placa. Para a cepa TA100, utilizou-se azida sódica, dissolvida em água bidestilada, numa concentração de 1,25 µg/placa, em ensaios sem ativação metabólica. Nos ensaios com ativação metabólica foi usada 2-antramina (2-ANTR) como mutágeno, numa concentração de 3 µg/placa para TA100 e TA98. O conteúdo de cada tubo foi

levemente homogeneizado e vertido sobre a superfície de uma placa contendo ágar mínimo glicosilado. Após a solidificação do top agar, as placas foram incubadas por 48 horas, a 37 °C. Após esse período, procedeu-se a contagem do número de colônias revertentes por placa. O ensaio foi realizado em triplicata.

[0116] Com relação ao teste do micronúcleo, todos os animais (machos e fêmeas) que receberam o CBD-SINT (500, 1000 e 2000 mg/kg) apresentaram o número de EPCMN de maneira similar ao encontrado para os animais tratados apenas com o placebo (C-). Por outro lado, os animais tratados com a ciclofosfamida (C+) apresentaram um expressivo aumento no número médio de EPCMN, mostrando o potencial mutagênico desta substância.

[0117] De forma similar aos dados supracitados, a relação de eritrócitos policromáticos/normocromáticos (relação EPC/ENC) foi expressivamente alterada pelo tratamento com a ciclofosfamida em todos os grupos experimentais (machos e fêmeas). Assim, o tratamento com o CBD-SINT não acarretou quaisquer alteração significativa neste parâmetro quando comparado aos animais tratados apenas com o placebo (Figura 5).

[0118] Com relação ao ensaio cometa, nenhuma das doses testadas do CBD-SINT induziu qualquer alteração significativa quando comparado aos animais tratados com o controle negativo (placebo). Por outro lado, a ciclofosfamida foi capaz de induzir um aumento de aproximadamente 100 % no índice e na frequência de dano em todos os grupos testados (Figura 6).

[0119] Com relação ao teste de AMES, a Figura 7 apresenta os resultados obtidos, indicando média e desvio padrão do número de revertentes his+/placa, para os grupos controles (C+ e C-) e CBD, nas diferentes concentrações testadas, com linhagens de Salmonella typhimurium TA98 e TA 100, na presença e ausência de ativação metabólica.

[0120] A Figura 8 apresenta as razões de mutagenicidade (RM). Verifica-se que não ocorreu aumento na frequência de mutantes revertentes com o aumento da concentração do CBD-SINT e as razões de mutagenicidade foram

todas menores que 2, indicando ausência de atividade mutagênica.

Exemplo 3. Ensaios de segurança farmacológica sobre os sistemas nervoso central, respiratório e cardiovascular

[0121] Para os ensaios de segurança farmacológica foram utilizados coelhos machos da linhagem Nova Zelândia (n=6 por grupo). Todos os ensaios foram realizados pela via oral (via recomendada para humanos) e os parâmetros investigados foram determinados após uma única administração do CBD-SINT. As doses do CBD-SINT foram determinadas por extrapolação alométrica a partir da dose média utilizada em pacientes humanos (25 mg/kg).

[0122] Foi utilizada a dose de 51 mg/kg como a intermediária, estipulando uma dose maior e outra menor. Foram utilizados 3 intervalos de dose de acordo com o Guia para a Condução de Estudos Não Clínicos de Toxicologia e Segurança Farmacológica Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos (ANVISA, 2013; Versão 1.2). Assim, as doses utilizadas foram de 17, 51 e 170 mg/kg de CBD-SINT.

[0123] Foram avaliados os efeitos sobre três sistemas:

Efeitos sobre o sistema nervoso central

[0124] Os efeitos sobre o sistema nervoso central foram avaliados em coelhos machos de acordo com o teste de Irwin modificado (Roux et al., 2005).

[0125] Após jejum de 6 h, três doses do CBD (17, 51 e 170 mg/kg) foram administradas em diferentes grupos de coelhos machos por gavagem. O placebo foi administrado no grupo controle (1 ml/kg). A dieta sólida foi liberada aos animais 1 hora após os tratamentos.

[0126] Os efeitos clínicos e comportamentais foram avaliados em 0-15 min, 15, 30, 60, 120 e 180 min e 24 h após as administrações.

[0127] Para observar possíveis alterações comportamentais e fisiológicas foram registrados os seguintes parâmetros: convulsões, tremores, atividade locomotora, saltos, comportamento relacionado ao medo, reatividade ao toque, agressividade, contrações no pescoço, estereotipias (movimentos da cabeça,

mastigação, cheirar, coçar), catalepsia, acinesia, marcha, coordenação motora, tração, contorções abdominais, analgesia, ptose, exoftalmia, miose, midríase, piloereção, defecação, diarréia, salivação, lacrimejamento, respiração e temperatura corporal.

Efeitos sobre o sistema respiratório

[0128] Após jejum de 6 h, três doses do CBD-SINT (17, 51 e 170 mg/kg) foram administradas em diferentes grupos de coelhos machos por gavagem. O placebo foi administrado no grupo controle (1 ml/kg). Uma hora após os tratamentos, todos os coelhos permaneceram conscientes na posição de decúbito ventral. A taxa respiratória foi determinada usando um respirômetro Kofranyi-Michaelis (Murphy, 2002). Para análise da gasometria arterial, amostras de sangue arterial foram obtidas da artéria central da orelha e imediatamente processadas. Todos os parâmetros abaixo foram determinados em um analisador multiparamétrico para medição de gases no sangue Cobas b 221 (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Suíça): pH, PCO2 (mm Hg), PO2 (mm Hg), SO2 (%), Htc (%), tHb (g / dl), Na+ (mmol/l), K+ (mmol/L), Ca2+ (mmol/L), Cl- (mmol/L), glucose (mg/dl), lactato (mmol/L), O2Hb (%) , HHb (%), P50 (mm Hg), H+ (nmol/L), BE (nmol/L), BEecf (nmol/L), BB (mmol/L), cHCO3 (mmol/L), ctCO2 (B) (mmol/L), ctCO2 (P) (mmol/L) e ctO2 (% em volume).

Efeitos sobre o sistema cardiovascular

[0129] Os efeitos sobre o sistema cardiovascular foi avaliado através de dois exames:

[0130] a) Eletrocardiografia, onde após jejum de 6 h, três doses do CBD (17, 51 e 170 mg/kg) foram administradas em diferentes grupos de coelhos machos por gavagem. O placebo foi administrado no grupo controle (1 ml/kg). Uma hora após os tratamentos todos os coelhos permaneceram conscientes na posição de decúbito dorsal. Quatro eletrodos (RL, RA, LL e LA) foram posicionados nas dobras de ambos os cotovelos e de ambos os joelhos. O eletrodo V1 foi posicionado no 4o espaço intercostal à direita do esterno. O eletrodo V2 foi posicionado no 4o espaço intercostal à esquerda do esterno. O

eletrodo V3 foi posicionado a meio caminho entre os eletrodos V2 e V4. O eletrodo V4 foi posicionado no 5o espaço intercostal na linha hemiclavicular. O eletrodo V5 foi posicionado dentro da linha axilar no mesmo nível do eletrodo V4. O eletrodo V6 foi posicionado na linha axilar média no mesmo nível dos eletrodos V4 e V5. Uma pequena quantidade de álcool em gel a 70% foi aplicada em cada interface dos eletrodos visando menor interferência e melhor condução elétrica. Um tempo de aclimatização de 5 min foi aguardado, e em seguida, as ondas elétricas cardiográficas foram gravadas por 5 min. A eletrocardiografia foi gravada com um gravador de ECG (WinCardio, Micromed, Brasília, Brasil).

[0131] b) Medida da pressão arterial, onde após jejum de 6 h, três doses do CBD-SINT (17, 51 e 170 mg/kg) foram administradas em diferentes grupos de coelhos machos por gavagem. O placebo foi administrado no grupo controle (1 ml/kg). 40 minutos após os tratamentos todos os coelhos foram anestesiados por via intramuscular com 10 mg/kg de diazepam associado a 115 mg/kg de cetamina. Em seguida, os animais receberam subcutaneamente uma injeção em bolus de heparina (50 UI). A traqueostomia foi realizada para permitir que os animais respirassem espontaneamente. Depois, a artéria carótida esquerda foi isolada, canulada e conectada a um transdutor de pressão acoplado a um sistema de registro PowerLab (Chart 5.0, ADI Instruments, Castle Hill, Austrália). Após 15 minutos para a estabilização hemodinâmica, a pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e a pressão arterial média (PAM) foram registradas por mais 20 min.

[0132] Com relação aos efeitos sobre o sistema nervoso central, os resultados obtidos em coelhos machos são mostrados na Figura 9.

[0133] Durante todo período de observação (24 h) nenhum dos animais experimentais estava inativo ou se recusou a consumir alimentos ou água. Além disso, nenhuma alteração significativa no comportamento ou estado fisiológico dos animais foi observada até o final das 24 h.

[0134] Com relação aos efeitos sobrea a frequência respiratória e análise de

gasometria arterial, os resultados obtidos são mostrados na Figura 10.

[0135] A frequência respiratória média dos coelhos tratados apenas com o placebo foi de 57 ± 6,01 bpm. Nenhum aumento ou diminuição na frequência respiratória foi observada após administração aguda do CBD-SINT (17 mg/kg: 55 ± 6,48; 51 mg/kg: 57 ± 5,43; 170 mg/kg: 56 ± 5,66). A análise da gasometria arterial revelou que nenhuma das doses do CBD-SINT alterou o pH, PCO2 (mm Hg), PO2 (mm Hg), SO2 (%), Htc (%), tHb (g / dl), Na+ (mmol/l), K+ (mmol/L), Ca2+ (mmol/L), Cl- (mmol/L), glucose (mg/dl), lactato (mmol/L), O2Hb (%) , HHb (%), P50 (mm Hg), H+ (nmol/L), BE (nmol/L), BEecf (nmol/L), BB (mmol/L), cHCO3 (mmol/L), ctCO2 (B) (mmol/L), ctCO2 (P) (mmol/L) ou o ctO2 (% em volume) quando comparado com animais tratados apenas com o placebo.

[0136] Com relação aos efeitos na eletrocardiografia, não foi observado quaisquer alterações significativas nos segmentos PR, QRS ou QT entre os diferentes grupos experimentais. Além disso, nenhuma alteração foi encontrada nas amplitudes das ondas P, R ou T quando comparado com os animais tratados apenas com o placebo (Figura 11).

[0137] Com relação aos efeitos na pressão arterial, as pressões arteriais sistólica, diastólica e média registradas em animais do grupo controle (tratados com o placebo) após o período de estabilização (15 minutos) foram de 101 ± 6,7 mm Hg, 61 ± 3,9 mm Hg e 72 ± 3,9 mm Hg, respectivamente (Figura 12).

[0138] A administração oral do CBD-SINT (17, 51 ou 170 mg/kg) não alterou significativamente os níveis pressóricos em comparação com o grupo controle (Figura 12A-C). De forma semelhante, a frequência cardíaca não foi significativamente diferente entre os grupos experimentais. Os valores médios nos grupos controle negativo (placebo) e CBD-SINT (17, 51 e 170 mg/kg) foram 270 ± 15 bpm, 285 ± 18 bpm, 279 ± 20 bpm e 275 ± 17 bpm, respectivamente (Figura 12D).

Exemplo 4. Estudos de neuroproteção frente alterações comportamentais

induzidas pela administração da 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahropiridina e 6-OHDA

[0139] O número de animais por grupo foi de 10 (dez) indivíduos. Este número foi estimado com base em protocolos reconhecidos internacionalmente e validados cientificamente. As doses da formulação CBD-SINT foram determinadas por extrapolação alométrica a partir da dose média utilizada em pacientes humanos (600 mg/dia, que em um indivíduo de 70 Kg representa aproximadamente 9 mg/Kg), obtendo uma dose média de ~36 mg/kg de CBD em ratos.

[0140] Para o cálculo das três doses, foi utilizado como referência a dose intermediária, e depois, estipulada uma dose maior e outra menor em uma escala logarítmica. Para estipular a dose menor, utilizou-se 1/3 da dose mediana. Para a dose maior, utilizou-se um fator de segurança de 10 vezes a dose inferior. Assim, as doses de CBD-SINT utilizadas nesse ensaio foram de: 12, 36 e 120mg/kg

[0141] Para os experimentos com a MPTP (neuroproteção), os animais foram divididos nos seguintes grupos experimentais:

- MPTP + placebo
- MPTP + CBD-SINT 12 mg/Kg
- MPTP + CBD-SINT 36 mg/Kg
- MPTP + CBD-SINT 120 mg/Kg
- Sham + placebo
- Naive

[0142] O CBD-SINT e o placebo foram administrados pela via oral (gavagem) por 18 dias previamente a administração da neurotoxina por cirurgia estereotáxica, e por mais 10 dias após a cirurgia. Após a administração da neurotoxina os parâmetros comportamentais (atividade locomotora) e bioquímicos (dosagem de dopamina cerebral) foram avaliados após 24 horas e depois de 10 dias. Os ensaios de memória (labirinto aquático de Morris) foram realizados diariamente do dia 1 ao dia 10 após a administração da neurotoxina

(Figura 13).

[0143] Para os experimentos com a 6-OHDA, os animais foram divididos nos seguintes grupos:

- 6-OHDA + placebo
- 6-OHDA + CBD-SINT 12 mg/Kg
- 6-OHDA + CBD-SINT 36 mg/Kg
- 6-OHDA + CBD-SINT 120 mg/Kg
- Sham + placebo
- Naive

[0144] Após a cirurgia estereotáxica para a administração da 6-OHDA, os ratos tiveram um período de recuperação de sete dias até o início dos tratamentos.

[0145] Após o período de recuperação, o CBD-SINT e o placebo foram administrados pela via oral (gavagem) durante 28 dias. Os testes de atividade locomotora foram realizados apenas no final dos tratamentos (dia 28). Os ensaios de memória (labirinto aquático de Morris) foram realizados diariamente do dia 18 ao dia 28 (Figura 14).

[0146] Os animais submetidos à cirurgia estereotáxica foram inicialmente anestesiados com uma associação de quetamina (100 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg) administradas pela via intraperitoneal. Após a anestesia foi administrado 0,10 mL de penicilina G-procaína (20.000 U/0,05 mL – i.m.), sulfato de atropina, (0,4 mg/kg – i.p.) e lidocaína (0,2 mL com 2% de vasoconstritor – s.c.) na derme que recobre o crânio dos animais.

[0147] Os ratos foram submetidos à cirurgia estereotáxica (estereotáxico - David Kopf, modelo 957L) e receberam a microinfusão bilateral de MPTP ou 6-OHDA (diferentes grupos de ratos) diretamente na substância nigra. Para a cirurgia foram utilizadas as seguintes coordenadas estereotáxicas: anteroposterior: 5.0 mm a partir do bregma; médio-lateral: ± 2.1 mm a partir da linha média e dorsoventral: -7.7 mm a partir da calota craniana (Paxinos e Watson, 1986). Em seguida, foram injetados 100 µg de MPTP (diluído em 1 µl de solução salina, com um fluxo de 0,33 µl/min) ou 8 µg de 6-OHDA (diluído

em 2 µL de solução salina com 0.2 µg/µL de ácido ascórbico, com um fluxo de 0,33 µl/min). As microinfusões foram realizadas com auxílio de uma agulha (30 gauge) conectada a um tubo de polietileno adaptado a uma micro-seringa de 10 mL (Hamilton, EUA), que por sua vez, é encaixada em uma bomba de infusão (Harvard Apparatus, EUA). Após o término da microinfusão a agulha foi mantida no local por mais 2 minutos para evitar refluxo das neurotoxinas. Em seguida, o escalpo foi suturado e os animais retirados do estereotáxico. Os ratos foram então colocados em suas gaiolas de origem. Os animais dos grupos Sham foram submetidos ao mesmo procedimento cirúrgico, porém, sem receber as neurotoxinas, sendo somente introduzida à agulha nas mesmas coordenadas estereotáxicas. Os ratos dos grupos naive não foram submetidos à cirurgia estereotáxica, mas foram retirados da gaiola de moradia para manuseio durante algumas horas.

[0148] Para realizar as observações comportamentais, os animais foram submetidos a três testes:

a) Teste do campo aberto (atividade motora)

[0149] Os animais foram colocados sobre o círculo central do campo aberto e seu comportamento avaliado durante 5 minutos. Essa avaliação incluiu a frequência de locomoção (penetrar em uma divisão com as quatro patas), levantar (apoio somente nas patas traseiras, com o tronco perpendicular ao chão da arena), duração de imobilidade (sem atividade motora, paralisado completamente) e tempo de latência (tempo que o animal leva para iniciar o movimento após ter sido colocado no círculo central da arena). Cada animal foi avaliado individualmente e o aparelho foi limpo entre um animal e outro com solução de álcool a 5% (Figura 15).

b) Labirinto aquático de Morris (versão cued test/memória)

[0150] Todos os grupos experimentais foram testados no labirinto aquático de Morris.

[0151] O labirinto é constituído por um tanque circular de cor preta, com 170 cm de diâmetro e 50 cm de altura, preenchido com água em uma profundidade

de 32 cm. As temperaturas da água e da sala são controladas e em torno de 22 ±2 °C. De início foram estabelecidas quatro posições que serviram como ponto de partida para os ratos, estas são: norte, sul, leste e oeste; permitindo desta forma, a divisão da superfície em quatro quadrantes iguais: nordeste, sudeste, noroeste e sudoeste. Na sala onde os experimentos foram realizados existem dicas visuais ao redor do tanque, como por exemplo: figuras fixadas nas paredes, janela e porta, para auxiliar os animais durante os testes.

[0152] Para os testes foi utilizada uma plataforma acrílica transparente (11x14x29 cm) com uma esfera com a metade superior pintada de preto e a inferior branca, de 7 cm de diâmetro fixada sobre um plataforma acrílica (Figura 16).

[0153] Durante o experimento a plataforma foi mantida submersa a 2 cm abaixo da superfície da água, enquanto que a esfera permaneceu visível aos ratos. Nos dias de teste a plataforma com a esfera foi fixada em um dos quatro quadrantes: nordeste, sudeste, noroeste e sudoeste, respectivamente, enquanto que o animal era solto para nadar até encontrar a plataforma em um dos quatro pontos de partida: sul, leste, norte e oeste, respectivamente. O animal deveria encontrar a plataforma em um tempo máximo de 60 s. Quando o tempo máximo era atingido, os animais foram gentilmente conduzidos pelo experimentador até a plataforma com a esfera (dica visual). Após os ratos encontrarem a dica, eles permaneceram sobre a esfera por 20 s, após esse tempo os animais foram retirados da plataforma e colocados durante 30 s na gaiola de moradia fora do labirinto aquático. Neste período a plataforma foi trocada de posição pelo experimentador.

[0154] Os animais foram submetidos ao mesmo procedimento até que se completem os quatro pontos de partida. As posições de partida e da plataforma foram planejadas de forma que as distâncias proximais e distais fossem alternadas. A latência (tempo que os animais levam para encontrar a plataforma), e a velocidade dos animais foram quantificados pelo software 2020 Plus Tracking System.

c) Determinação dos níveis de dopamina e seus metabólitos ácido 3,4-diidroxifenilacético (DOPAC) e ácido homovanílico (HVA)

[0155] Após o último conjunto de experimentos, os animais provenientes do tratamento nigroestriatal com o MPTP e seus respectivos controles foram eutanasiados por decapitação. Os níveis de dopamina (DA) e seus metabólitos ácido 3,4-diidroxifenilacético (DOPAC) e ácido homovanílico (HVA) foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência com um detector eletroquímico (HPLC-ECD) segundo Luo et al. (2009).

[0156] Resumidamente, o estriado foi dissecado, pesado e homogeneizado em 0,2 M de ácido perclórico gelado. A amostra foi então centrifugada duas vezes a 14.000 g durante 15 min a 4°C. O sobrenadante foi coletado e filtrado através de um filtro Millipore de 0,22 µm e injetado no sistema de HPLC para análise.

[0157] Com relação aos efeitos neuroprotetores do CBD-SINT sobre as alterações comportamentais induzidas pela administração da MPTP, foram obtidos resultados considerando três fatores:

d) Efeitos do CBD-SINT sobre a atividade locomotora (MPTP)

[0158] Os resultados mostraram que 24 h após a infusão do MPTP, o grupo controle negativo (C-: MPTP + placebo) exibiu significativo aumento na latência para o início dos movimentos. De fato, a atividade locomotora encontrou-se significativamente reduzida para este grupo em comparação aos grupos naive e Sham, demonstrando que o modelo MPTP em ratos produziu redução de atividade dos animais como esperado para o modelo.

[0159] Os dados demonstram que 24 h após a lesão o grupo controle negativo apresentou uma diminuição significante da frequência de levantar em relação aos grupos naive e Sham. Aos 10 dias o grupo MPTP + placebo (C-) exibiu um aumento significativo na frequência de levantar quando comparado aos grupos naive ou Sham.

[0160] Após 24 horas os animais do controle negativo (C-: MPTP + placebo) apresentaram uma expressiva redução na frequência de locomoção, com valores significativamente menores aos encontrados nos ratos dos grupos

naive ou Sham.

[0161] Por outro lado, a frequência de locomoção observada nos animais do grupo controle negativo 10 dias após a administração da MPTP foi bastante divergente da observada após 24 horas. Se após 24 horas, a atividade locomotora estava significativamente reduzida, após 10 dias os resultados foram bastante diferentes.

[0162] O tempo de imobilidade mostrou que 24 h após a cirurgia o grupo MPTP + placebo não diferiu estatisticamente de nenhum dos outros grupos experimentais. Por outro lado, aos dez dias, o grupo controle negativo exibiu uma diminuição significativa da imobilidade quando comparado aos grupos naive e Sham.

[0163] Com relação ao efeito causado pela aplicação do CBD-SINT nos animais, observou-se que nas doses de 36 mg/kg e 120 mg/kg, o CBD-SINT apresentou valores semelhantes aos animais do grupo naive ou Sham, em todos os fatores observados acima, com efeito surpreendente nos fatores de tempo de latência e frequência de levantar, onde uma concentração menor teve um resultado mais efetivo em comparação com o efeito de um CBD-FITO, isto é, orgânico, em uma mesma concentração (Figuras 17-20).

[0164] Os dados supracitados, em conjunto com os resultados obtidos nesse exemplo, permite conjecturar que o CBD-SINT possui feitos neuroprotetores significativos frente a esse modelo experimental, abrindo perspectivas para a utilização desses compostos no controle dos sintomas da doença de Parkinson.

e) Efeitos do CBD-SINT sobre a memória (MPTP)

[0165] Como mostrado na Figura 21 (A e B), os ratos do grupo MPTP + placebo (controle negativo; C-) apresentaram um aumento significante no tempo de latência para encontrar a plataforma quando comparados com o grupo de animais naive ou Sham. Essas alterações começaram no 5o dia de treino e prolongaram-se até o 10°dia.

[0166] O tratamento com o CBD-SINT nas doses de 36 e 120 mg/kg preveniu

esse déficit, mantendo o tempo de latência em valores estatisticamente semelhantes aos dos animais que não receberam a MPTP, assim como observado em um CBD-FITO em uma mesma concentração.

f) Efeitos do CBD-SINT sobre os níveis estriatais de dopamina, DOPAC e AVM (MPTP)

[0167] Os valores encontrados para os níveis de dopamina, DOPAC e AVM estriatal dentre os diferentes grupos experimentais estão apresentados na Figura 22.

[0168] A administração intranigral da toxina MPTP acarretou uma redução significativa nos níveis de todos os marcadores mensurados quando comparados com os grupos naive ou Sham. Por outro lado, o tratamento com CBD-SINT na dose de 12 mg/kg foi capaz de elevar significativamente os níveis de dopamina e DOPAC, enquanto as doses de 36 e 120 mg/kg elevaram a concentração estriatal de todos os marcadores avaliados.

[0169] Apesar dos níveis de todos os marcadores terem se elevado após os tratamentos com o CBD-SINT, o valores encontrados foram estatisticamente menores dos identificados nos animais dos grupos naive e Sham.

[0170] Com relação aos efeitos do CBD-SINT sobre as alterações comportamentais induzidas pela administração da 6-OHDA, foram considerados os efeitos sobre três fatores:

g) Efeitos do CBD-SINT sobre a atividade locomotora (6-OHDA)

[0171] Os dados demonstram que 35 dias após a lesão o grupo controle negativo apresentou um aumento significante deste parâmetro em relação aos grupos naive e Sham.

[0172] Os animais do grupo controle negativo (C-: 6-OHDA + placebo) apresentaram um significativo aumento na latência para os movimentos quanto comparados com os grupos naive ou Sham.

[0173] Os animais do grupo controle negativo apresentaram uma expressiva redução na locomoção após 35 dias da administração da 6-OHDA,

[0174] Dentre todos os grupos experimentais, os animais do controle negativo

(C-: 6-OHDA + placebo) mg/kg apresentam uma frequência de levantar, significativamente menor que os grupos naive, Sham.

[0175] Com relação ao efeito causado pela aplicação do CBD-SINT nos animais, observou-se que nas doses de 36 mg/kg e 120 mg/kg, o CBD-SINT apresentou valores semelhantes aos animais do grupo naive ou Sham, em todos os fatores observados acima, com efeito surpreendente no fator de tempo de imobilidade (Figuras 23-26).

h) Efeitos do CBD-SINT sobre a memória (6-OHDA)

[0176] A Figura 27 mostra o tempo de latência necessário para que os diferentes grupos experimentais tratados com a 6-OHDA e seus respectivos controles encontrem a plataforma no teste do Labirinto Aquático de Morris.

[0177] Todos os animais do grupo controle negativo (6-OHDA + placebo: C-) apresentaram um aumento significante no tempo de latência para encontrar a plataforma de segurança, mostrando um importante déficit de memória do 5° ao 10° dia de teste.

[0178] De forma surpreendente, todos os grupos tratados com o CBD-SINT nas doses de 36 ou 120 mg/kg não apresentaram esse déficit, mostrando um período de latência semelhante aos animais dos grupos naive ou Sham.

Reivindicações

1. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender Canabidiol de origem sintética, até 0,06% de Canabinol, até 0,06% de Delta-8-tetra-hidrocanabinol, até 0,06% de Delta-9-tetra-hidrocanabinol, até 0,06% de Éster metílico do ácido canabidiólico, até 0,06% de Mentadienol e até 0,06% de Olivetolato de metila.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo Canabidiol de origem sintética estar na faixa entre 50 a 400 mg.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** por estar em formas farmacêuticas orais de cápsula gelatinosa dura, comprimido, comprimido revestido, comprimido orodispersível, comprimido efervescente, pastilha, xarope, suspensão e/ou solução, em especial cápsula gelatinosa mole.

4. Excipiente para a composição, conforme definida na reivindicação 1, **caracterizado** por compreender óleo de origem vegetal, animal ou mineral ou combinação dos mesmos.

5. Excipiente, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo óleo ser selecionado do grupo que compreende óleo de semente de uva, óleo de gergelim, óleo de milho, óleo de soja, azeite de oliva, óleo de girassol, óleo de canola, óleo de noz, óleo de linhaça, óleo de abacate, óleo de menta, óleo de amendoim, óleo de castor hidrogenado, óleo de coco, óleo de açaí, óleo de andiroba, óleo de babaçu, óleo de buriti, óleo de castanha do Brasil, óleo de copaíba, óleo de maracujá, óleo de pracaxi, óleo de patauá, triglicerídeos, óleo de prímula, óleo de cártamo, óleo de amêndoas, óleo de borragem, óleo de semente de romã, óleo de espinheira marítima, óleo de alho, óleo de krill, óleo de fígado de bacalhau, óleo de palma, óleo de peixe, óleo de mamona hidrogenado, óleo de macadâmia, óleo de rosa mosqueta, óleo de algodão, ou combinações dos mesmos.

6. Excipiente, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo

solvente oleoso compreender o óleo de milho.

7. Uso da composição, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada** por possuir ação neuroprotetora.

8. Uso da composição, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pela administração ser na dose de 100 a 1750 mg/dia.

9. Uso da composição, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada** por ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de transtornos neurológicos.

10. Uso da composição, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelos transtornos neurológicos serem epilepsia refratária, epilepsia, esquizofrenia, distúrbios do sono, transtorno pós-traumático, Alzheimer, ansiedade, depressão, transtorno bipolar, dor neuropática, alívio de dor crônica, autismo, alívio de dor crônica, e doença de Parkinson.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo transtorno neurológico ser doença de Parkinson.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pela dose de Canabidiol ser entre 300 e 850 mg/dia.

13. Uso, de acordo com as reivindicações 7 ou 9, **caracterizado** pela dose poder ser dose única ou dividida ao longo do dia.

FIGURAS

Parâmetros	Placebo		CBD 1 g/kg v.o.		CBD 1 g/kg i.p.		CBD 2 g/kg v.o.		CBD 2 g/kg i.p.	
	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas
Alimentação	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Aparência	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Vômito	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Audição	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Convulsões	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Salivação	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Alimentar	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Respiração	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Frequência cardíaca	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Cianose	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Coma	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Letalidade	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

Figura 1

Parâmetros	Placebo		CBD 1 g/kg v.o.		CBD 1 g/kg i.p.		CBD 2 g/kg v.o.		CBD 2 g/kg i.p.	
	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas
Alimentação	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Aparência	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Vômito	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Audição	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Convulsões	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Salivação	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Alimentar	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Respiração	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Frequência cardíaca	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Cianose	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Coma	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Letalidade	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

Figura 2

Órgão	Placebo		CBD 1g/kg v.o.		CBD 1g/kg i.p.		CBD 2g/kg v.o.		CBD 2g/kg i.p.	
	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas
Peso corporal (g)	380 ± 17	210 ± 10	387 ± 21	201 ± 7	391 ± 14	205 ± 9	401 ± 19	207 ± 8	387 ± 19	196 ± 10
Peso relativo (%)										
Fígado	2,5 ± 0,11	3,3 ± 0,09	2,8 ± 0,10	3,5 ± 0,12	2,5 ± 0,09	3,1 ± 0,14	3,0 ± 0,20	3,6 ± 0,09	2,8 ± 0,06	3,5 ± 0,09
Rins	0,5 ± 0,02	0,6 ± 0,02	0,5 ± 0,02	0,7 ± 0,01	0,5 ± 0,02	0,5 ± 0,03	0,5 ± 0,02	0,6 ± 0,02	0,5 ± 0,02	0,7 ± 0,02
Baço	0,1 ± 0,02	0,2 ± 0,01	0,1 ± 0,05	0,2 ± 0,01	0,1 ± 0,02	0,2 ± 0,05	0,1 ± 0,02	0,2 ± 0,01	0,1 ± 0,02	0,2 ± 0,01
Peso absoluto (g)										
Fígado	10 ± 0,59	7,0 ± 0,22	11 ± 0,70	7,0 ± 0,28	10 ± 0,56	6,4 ± 0,64	12 ± 1,00	7,4 ± 0,35	11 ± 1,00	7,1 ± 0,32
Rins	2,2 ± 0,13	1,3 ± 0,04	2,2 ± 0,18	1,4 ± 0,06	2,3 ± 0,11	1,2 ± 0,06	2,4 ± 0,12	1,3 ± 0,04	2,4 ± 0,13	1,3 ± 0,01
Baço	0,4 ± 0,03	0,5 ± 0,01	0,5 ± 0,04	0,5 ± 0,04	0,5 ± 0,03	0,4 ± 0,03	0,5 ± 0,02	0,5 ± 0,03	0,5 ± 0,02	0,5 ± 0,03

Peso relativo (%) = (peso absoluto do órgão x 100)/peso corporal final. Os valores estão expressos como a média ± erro padrão da média (n = 6). ANOVA de uma via seguido pelo teste de Dunnett's.

Figura 3

Órgão	Padrão		CBD 5g/kg v.o.		CBD 5g/kg i.p.		CBD 5g/kg v.o.		CBD 5g/kg i.p.	
	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas
Peso corporal (g)	47 ± 2,0	46 ± 1,4	47 ± 1,6	46 ± 2,6	44 ± 3,7	46 ± 2,0	46 ± 2,5	41 ± 2,4	46 ± 2,5	46 ± 3,4
Peso relativo (%)										
Fígado	5,1 ± 0,10	4,2 ± 0,13	4,7 ± 0,18	4,2 ± 0,19	4,8 ± 0,14	4,6 ± 0,19	4,8 ± 0,14	4,3 ± 0,20	4,5 ±0,14	4,8 ± 0,20
Rins	1,5 ± 0,02	1,8 ± 0,01	1,3 ± 0,02	1,8 ± 0,01	1,4 ± 0,01	1,8 ± 0,05	1,3 ± 0,01	1,5 ± 0,02	1,3 ± 0,01	1,8 ± 0,01
Baço	0,4 ± 0,04	0,5 ± 0,04	0,4 ± 0,02	0,5 ± 0,06	0,4 ±0,06	0,5 ± 0,06	0,4 ± 0,06	0,5 ± 0,05	0,4 ± 0,06	0,5 ± 0,06
Peso absoluto (g)										
Fígado	2,4 ± 0,15	1,7 ± 0,06	2,2 ± 0,13	1,7 ± 0,12	2,1 ± 0,12	1,6 ± 0,10	2,1 ± 0,12	1,8 ± 0,05	2,1 ± 0,12	1,8 ± 0,05
Rins	0,7 ± 0,04	0,8 ± 0,02	0,6 ± 0,08	0,4 ± 0,02	0,6 ± 0,03	0,6 ± 0,03	0,6 ± 0,03	0,6 ± 0,01	0,6 ± 0,03	0,8 ± 0,01
Baço	0,2 ± 0,02	0,2 ± 0,01	0,2 ± 0,01	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,02	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,02

Peso relativo (%) = (peso absoluto do órgão x 100)/peso corporal final. Os valores estão expressos como a média ± erro padrão da média (n = 6). ANOVA de uma via seguido pelo teste de Dunnett's.

Figura 4

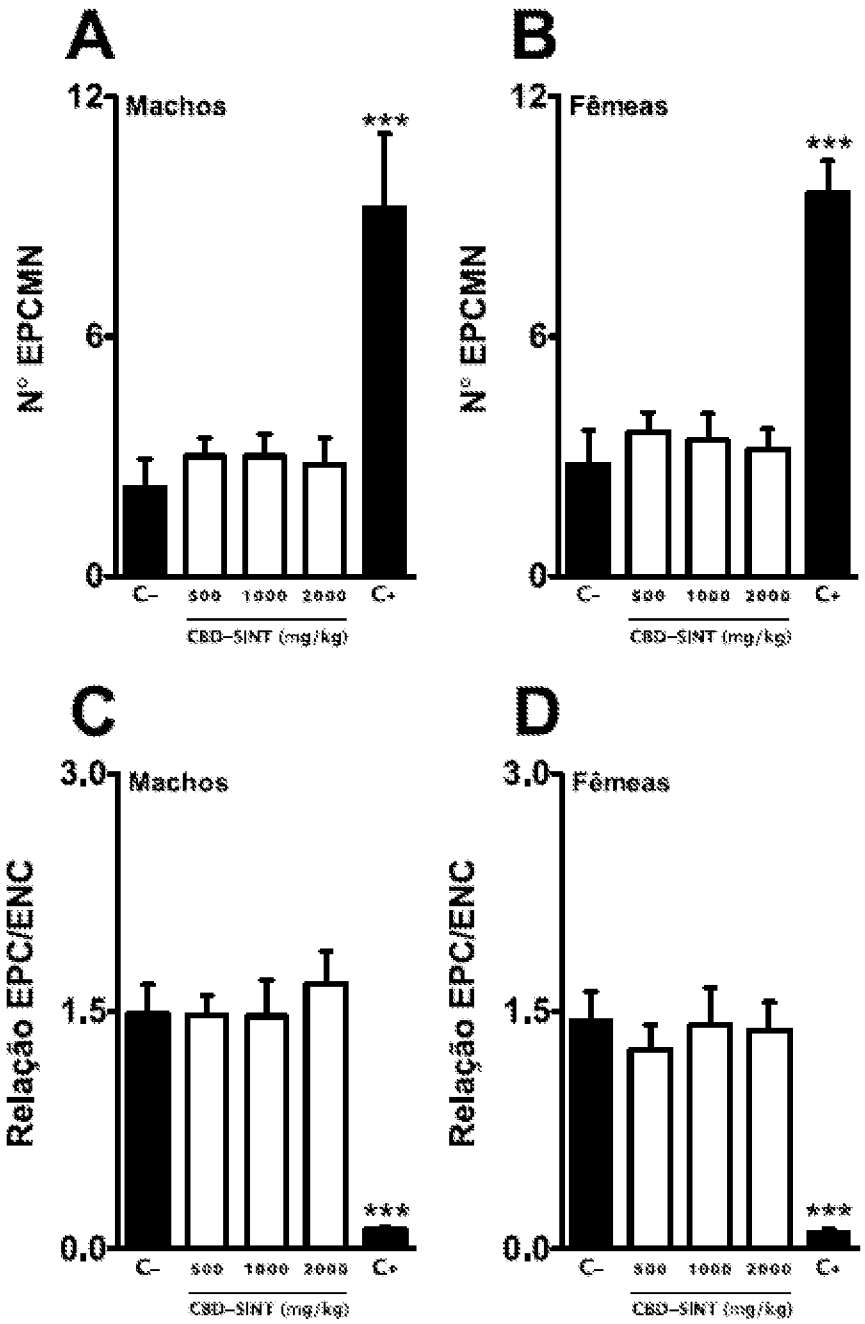

A
Machos
12
6
0
Nº EPCMN
***
C-
500
1000
2000
C+
CBD-SINT (mg/kg)
B
Fêmeas
12
6
0
Nº EPCMN
***
C-
500
1000
2000
C+
CBD-SINT (mg/kg)
C
Machos
3.0
1.5
0.0
Relação EPC/ENC
***
C-
500
1000
2000
C+
CBD-SINT (mg/kg)
D
Fêmeas
3.0
1.5
0.0
Relação EPC/ENC
***
C-
500
1000
2000
C+
CBD-SINT (mg/kg)

Figura 5

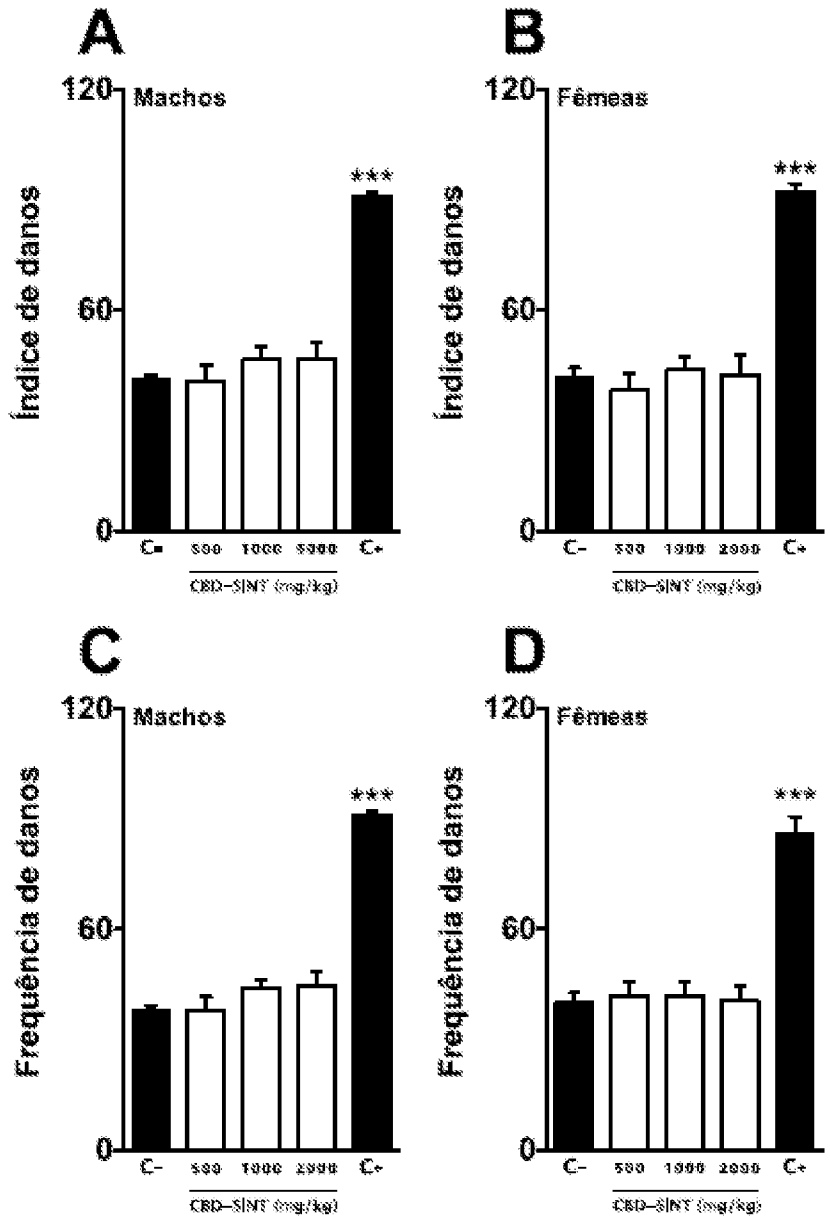

A
Machos
Índice de danos
120
60
0
***
C-
500
1000
2000
C+
CBD-SINT (mg/kg)
B
Fêmeas
Índice de danos
120
60
0
***
C-
500
1000
2000
C+
CBD-SINT (mg/kg)
C
Machos
Frequência de danos
120
60
0
***
C-
500
1000
2000
C+
CBD-SINT (mg/kg)
D
Fêmeas
Frequência de danos
120
60
0
***
C-
500
1000
2000
C+
CBD-SINT (mg/kg)

Figura 6

Tratamento (µg/placa)	TA98		TA100	
	-S9	+S9	-S9	+S9
C-	20 ± 2,1	22 ± 3,6	154 ± 8,6	229 ± 14,1
CBD 62,5 µg/placa	18 ± 2,2	20 ± 4,2	150 ± 8,5	197 ± 7,8
CBD 125 µg/placa	19 ± 3,1	19 ± 5,4	149 ± 6,9	199 ± 7,5
CBD 250 µg/placa	18 ± 4,2	18 ± 5,1	149 ± 7,3	198 ± 8,5
CBD 375 µg/placa	17 ± 3,5	21 ± 6,3	148 ± 7,2	203 ± 5,5
C+	1935 ± 208***	2124 ± 305***	1883 ± 121***	2332 ± 115***

Valores apresentados como média ± desvio padrão. Controle negativo (C-) = agua bidestilada; Controle positivo (C+) = TA98 (-S9) nitrofenilenodiamina; TA98 (+S9) 2-antramina; TA100 (-S9) azida sódica; TA100 (+S9) 2-antramina. *** p< 0,001 (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Dunnett's).

Figura 7

Tratamento (µg/placa)	TA98		TA100	
	-S9	+S9	-S9	+S9
CBD 62,5 µg/placa	0,86	0,90	0,99	0,80
CBD 125 µg/placa	0,83	0,87	0,86	1,01
CBD 250 µg/placa	0,79	0,92	0,96	0,97
CBD 375 µg/placa	0,80	0,79	0,89	1,00

Figura 8

Categoria	Sintomas	Placebo	CBD-SINT (17 mg/kg)	CBD-SINT (51 mg/kg)	CBD-SINT (170 mg/kg)
Excitação	Convulsões	(-)	(-)	(-)	(-)
	Tremores	(-)	(-)	(-)	(-)
	Atividade aumentada	(-)	(-)	(-)	(-)
	Saltos	(-)	(-)	(-)	(-)
	Aumento do medo	(-)	(-)	(-)	(-)
	Reatividade ao toque aumentada	(-)	(-)	(-)	(-)
	Agressão	(-)	(-)	(-)	(-)
Estereotipias	Contrações no pescoço	(-)	(-)	(-)	(-)
	Movimentos de cabeça	(-)	(-)	(-)	(-)
	Mastigação	(-)	(-)	(-)	(-)
	Farejar	(-)	(-)	(-)	(-)
	Arranhar	(-)	(-)	(-)	(-)
Motor	Catalepsia	(-)	(-)	(-)	(-)
	Acinesia	(-)	(-)	(-)	(-)
	Anormalidades de marcha	(-)	(-)	(-)	(-)
	Incoordenação motora	(-)	(-)	(-)	(-)
	Perda de tração	(-)	(-)	(-)	(-)
	Agarramento	(-)	(-)	(-)	(-)
Sedação	Redução da atividade	(-)	(-)	(-)	(-)
	Redução do medo	(-)	(-)	(-)	(-)
	Diminuição da reatividade ao toque	(-)	(-)	(-)	(-)
Dor	Contorções abdominais	(-)	(-)	(-)	(-)
	Analgesia	(-)	(-)	(-)	(-)
Alterações autonômicas	Ptoses	(-)	(-)	(-)	(-)
	Exoftalmia	(-)	(-)	(-)	(-)
	Miose	(-)	(-)	(-)	(-)
	Midríase	(-)	(-)	(-)	(-)
	Piloereção	(-)	(-)	(-)	(-)
	Defecação	(-)	(-)	(-)	(-)
	Diarreia	(-)	(-)	(-)	(-)
	Salivação	(-)	(-)	(-)	(-)
	Lacrimejamento	(-)	(-)	(-)	(-)
Outros	Aumento da respiração	(-)	(-)	(-)	(-)
	Redução da respiração	(-)	(-)	(-)	(-)
	Hipotermia	(-)	(-)	(-)	(-)
	hipertermia	(-)	(-)	(-)	(-)

O tempo de avaliação foi de 0-15min, 15, 30, 60, 120, 180 min e 24h após a administração aguda do CBD-SINT ou placebo. (-): Ausência do sintoma.

Figura 9

Parâmetro	Placebo	CBD-SINT (17 mg/kg)	CBD-SINT (51 mg/kg)	CBD-SINT (170 mg/kg)
Frequência respiratória	57 ± 6.01	55 ± 6.48	57 ± 5.43	56 ± 5.66
Gases sanguíneos				
pH	7.25 ± 0.02	7.28 ± 0.04	7.25 ± 0.03	7.23 ± 0.04
PCO_2 (mmHg)	55.90 ± 1.70	56.85 ± 2.42	56.42± 2.21	56.52± 2.11
PO_2 (mmHg)	80.53 ± 3.13	71.83 ± 4.76	75.44 ± 4.51	76.34 ± 5.51
SO_2 (%)	82.65 ± 6.31	88.78 ± 1.75	86.71 ± 1.88	87.62 ± 1.91
Hct (%)	37.98 ± 2.71	39.25 ± 2.36	37.44 ± 2.51	38.51 ± 2.45
tHb (g/dl)	13.85 ± 0.88	13.45 ± 1.13	13.55 ± 1.11	13.35± 1.21
Eletrólitos				
Na^+ (mmol/l)	143.10 ± 0.82	144.40 ± 0.85	142.23 ± 0.79	143.21 ± 0.88
K^+ (mmol/l)	4.31 ± 0.12	4.35 ± 0.22	4.32 ± 0.18	4.34 ± 0.20
Ca^{++} (mmol/l)	1.07 ± 0.02	1.04 ± 0.01	1.06 ± 0.02	1.04 ± 0.02
Cl^- (mmol/l)	103.30 ± 0.68	104.50 ± 0.53	103.45 ± 0.61	103.35 ± 0.59
Metabólitos				
Glicose (mg/dl)	295.30 ± 18.93	303.80 ± 20.88	299.91 ± 21.31	300.01 ± 19.22
Lactato (mmol/l)	1.05 ± 0.11	1.22 ± 0.22	1.12 ± 0.21	1.15 ± 0.20
Oximetria				
O_2Hb (%)	88.75 ± 1.82	82.67 ± 3.59	85.13 ± 2.88	84.15 ± 3.02
HHb (%)	14.15 ± 1.22	11.50 ± 1.59	13.20 ± 1.33	13.02 ± 1.75
Valores calculados				
P50 (mmHg)	38.03 ± 2.02	40.35 ± 0.99	39.22 ± 1.18	40.25 ± 1.15
H^+ (nmol/l)	53.18 ± 5.71	52.58 ± 3.72	51.47 ± 2.99	52.21 ± 3.01
BE (mmol/l)	-3.70 ± 0.47	-3.47 ± 0.28	-3.61 ± 0.33	-3.55 ± 0.29
BE_{ecf} (mmol/l)	-3.07 ± 0.77	-3.10 ± 0.14	-3.13 ± 0.41	-3.10 ± 0.52
BB (mmol/l)	43.80 ± 0.54	43.90 ± 0.63	43.65 ± 0.59	43.85 ± 0.61
$cHCO_3$ (mmol/l)	93.68 ± 0.61	90.50 ± 1.78	92.45 ± 0.99	91.35 ± 0.85
$_{ct}CO_2$ (B) (mmol/l)	23.63 ± 0.39	24.98 ± 0.92	23.44 ± 0.57	24.01 ± 0.51
$_{ct}CO_2$ (P) (mmol/l)	21.55 ± 0.73	22.95 ± 0.76	21.35 ± 0.71	22.06 ± 0.75
ctO_2 (vol%)	15.83 ± 1.04	15.38 ± 0.59	15.54 ± 0.85	15.29 ± 0.77

PCO2: pressão parcial de dióxido de carbono; PO2: pressão parcial de oxigênio; SO2: saturação da hemoglobina pelo oxigênio; Htc: hematócrito; tHb: hemoglobina; Na+: sódio; K+: potássio; Ca++: cálcio; Cl-: cloreto; O2Hb: Hemoglobina de Ox; HHb: Desoxi-hemoglobina; P50: metade da saturação máxima de hemoglobina; H+: íon hidrogênio dissociado; BE: excesso de base; BEecf: excesso de base no compartimento de líquido extracelular; BB: base tampão; cHCO3: concentração de bicarbonato; ctCO2 (B): concentração de dióxido de carbono total de sangue total; ctCO2 (P): concentração de dióxido de carbono total no plasma; ctO2: concentração de oxigênio total.

Figura 10

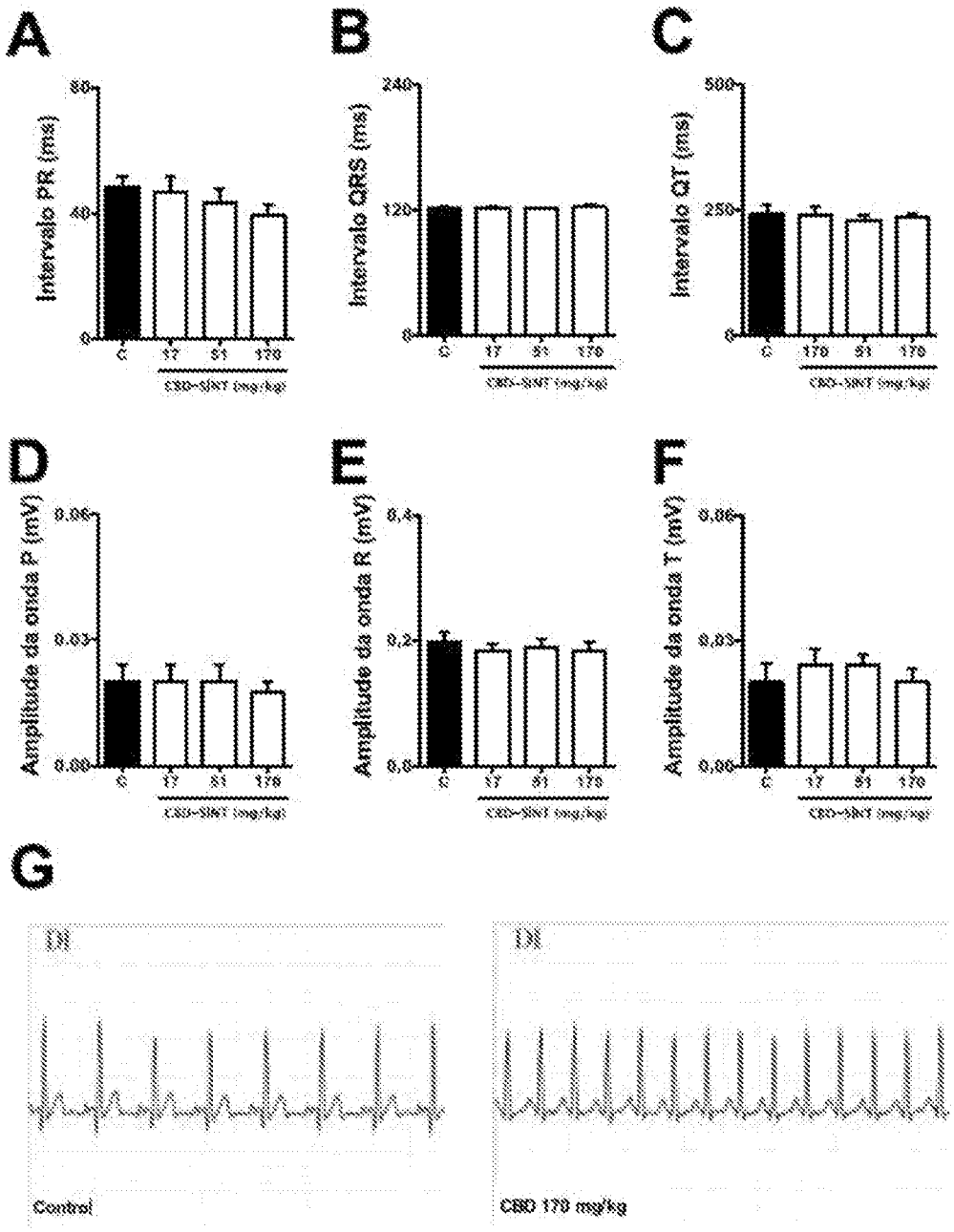

A
Intervalo PR (ms)
B
Intervalo QRS (ms)
C
Intervalo QT (ms)
D
Amplitude da onda P (mV)
E
Amplitude da onda R (mV)
F
Amplitude da onda T (mV)
G
DI
Control
DI
CBD 170 mg/kg

Figura 11

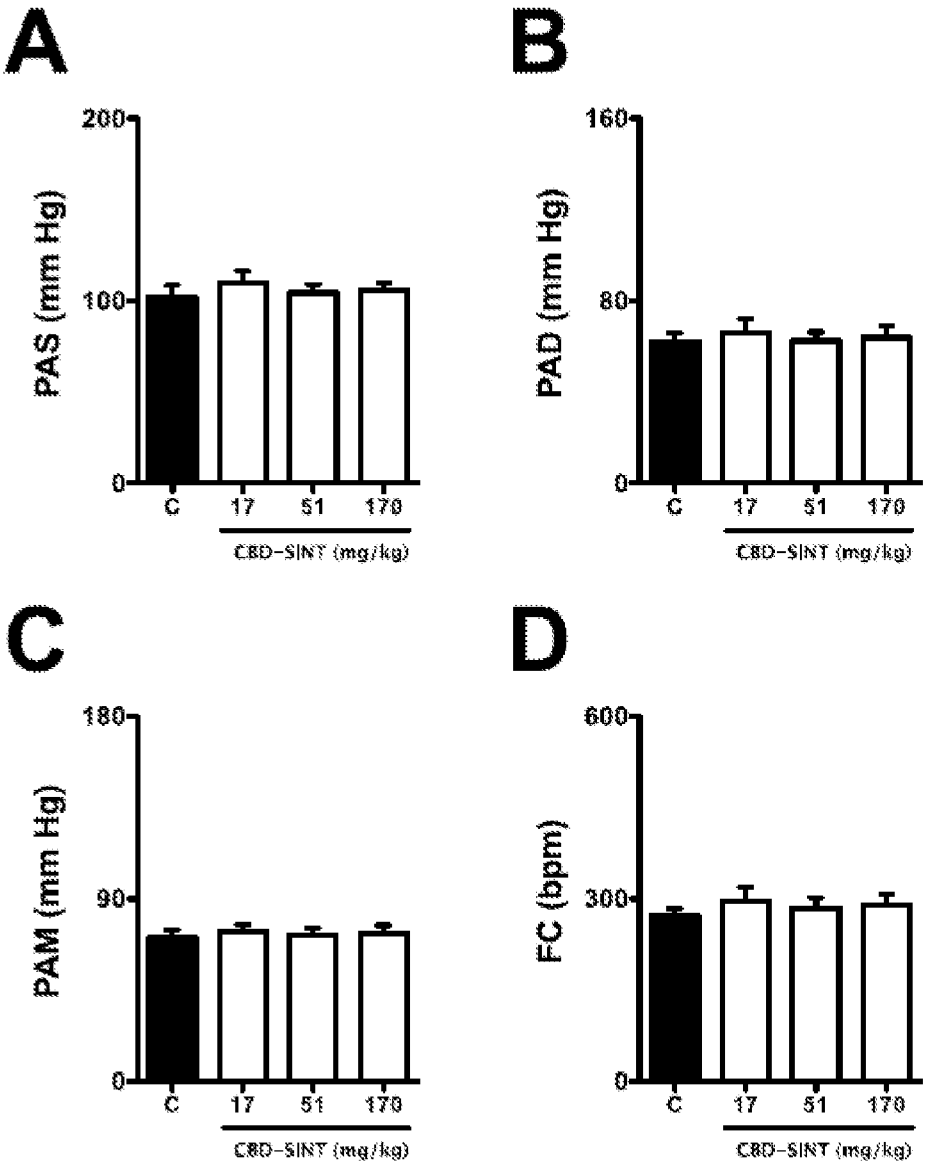

A
PAS (mm Hg)
200
100
0
C
17
51
170
CBD-SINT (mg/kg)
B
PAD (mm Hg)
160
80
0
C
17
51
170
CBD-SINT (mg/kg)
C
PAM (mm Hg)
180
90
0
C
17
51
170
CBD-SINT (mg/kg)
D
FC (bpm)
600
300
0
C
17
51
170
CBD-SINT (mg/kg)

Figura 12

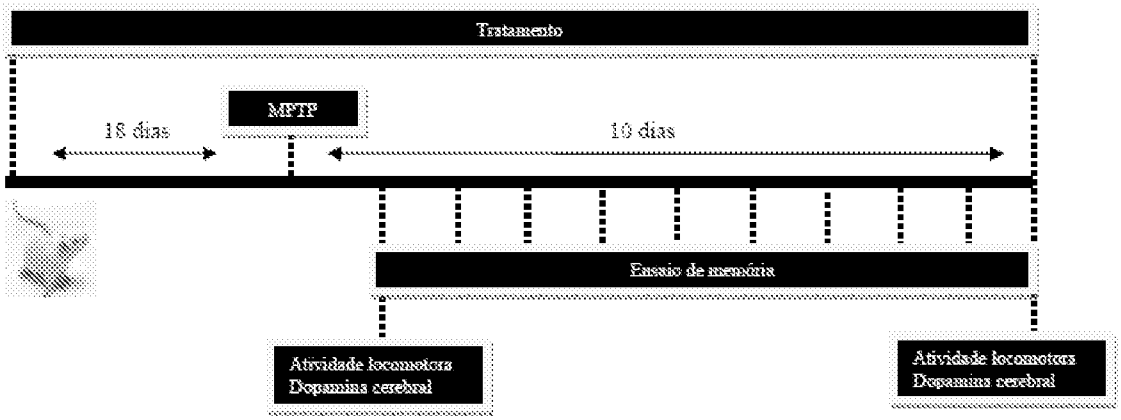


Figura 13

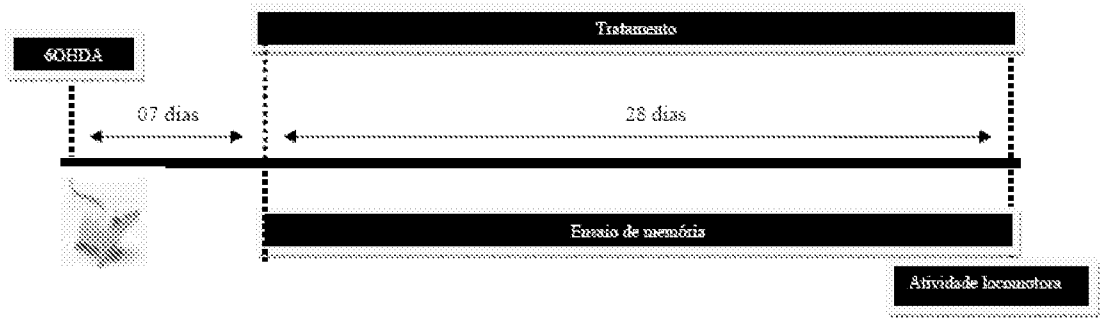


Figura 14

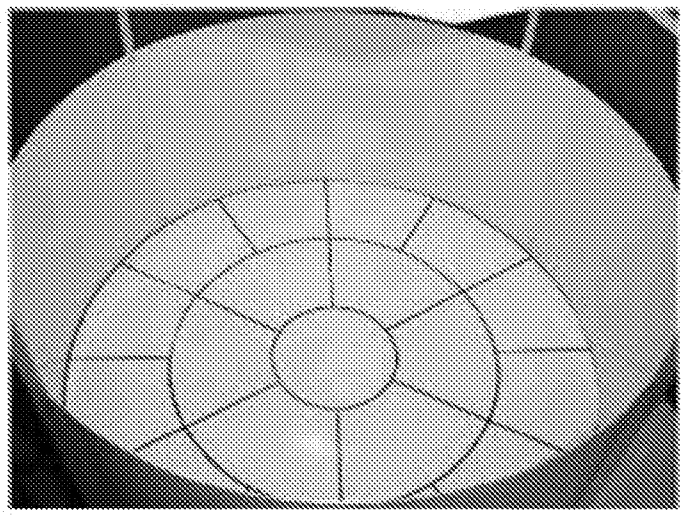


Figura 15

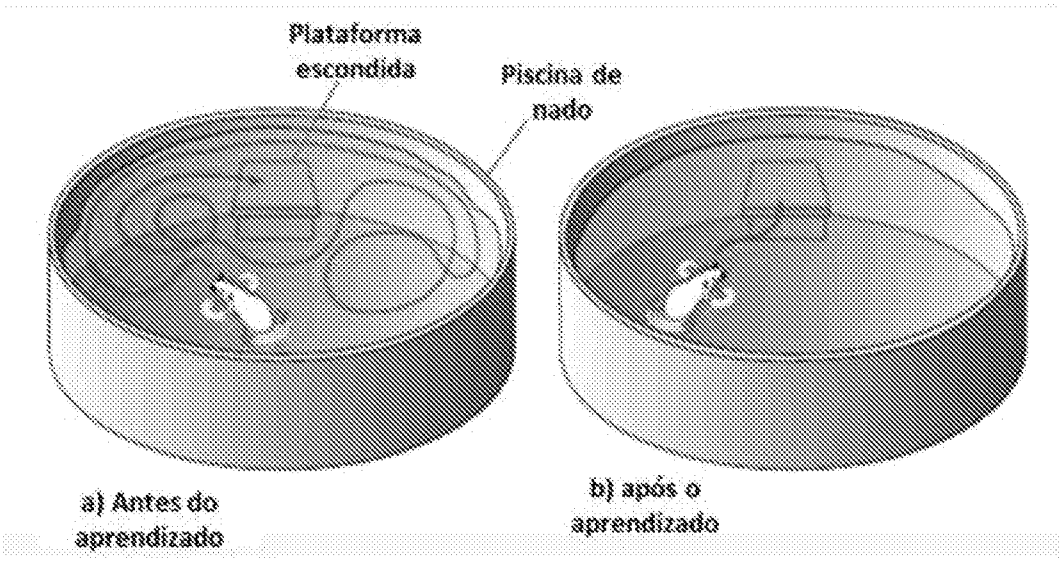


Figura 16

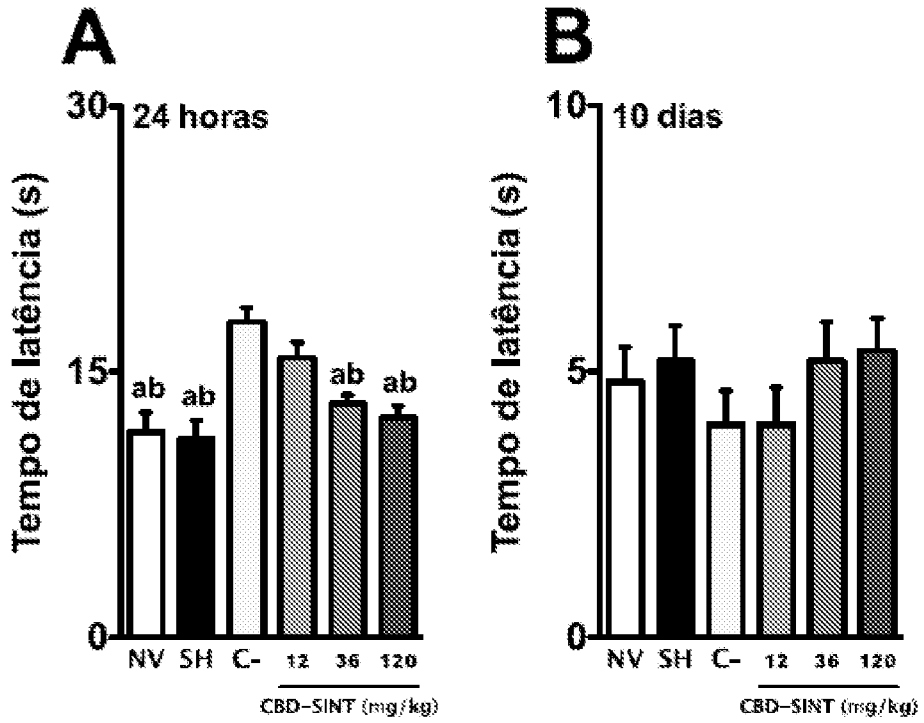


Figura 17

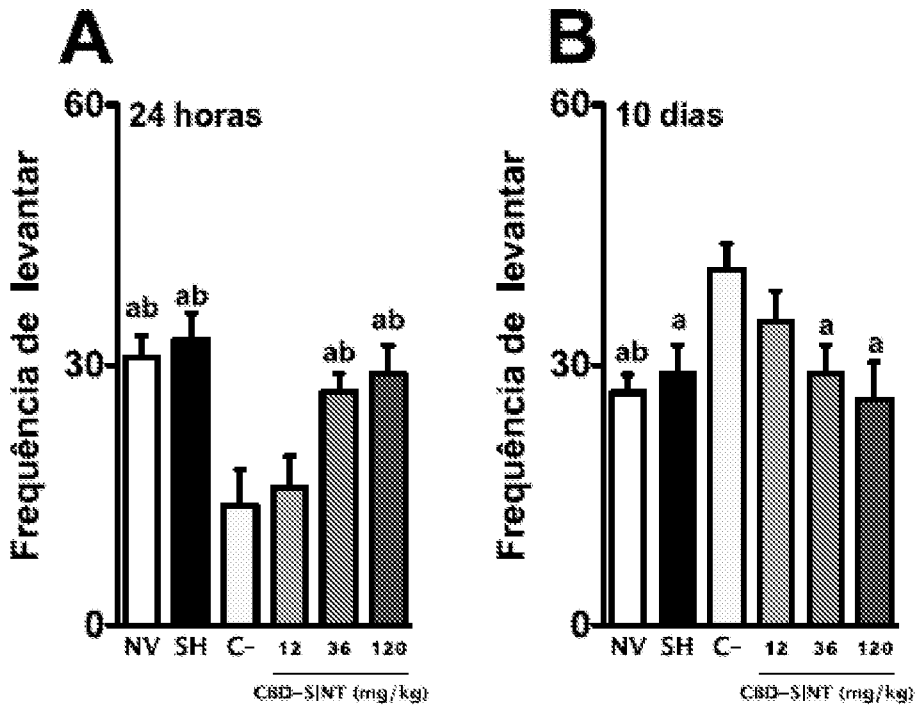


Figura 18

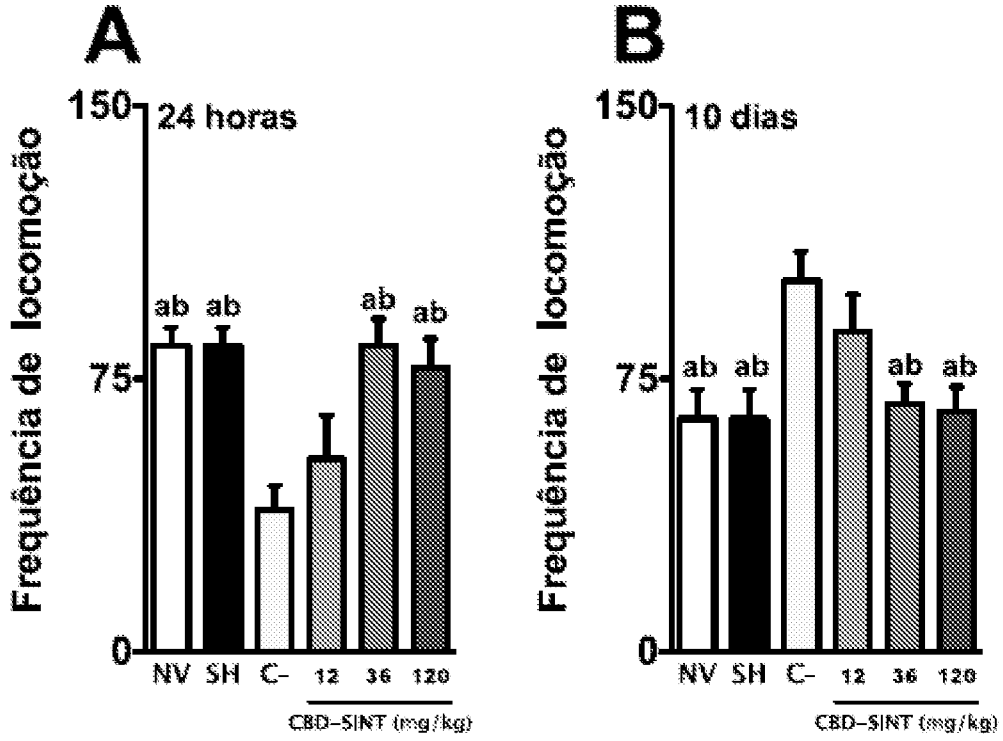


Figura 19

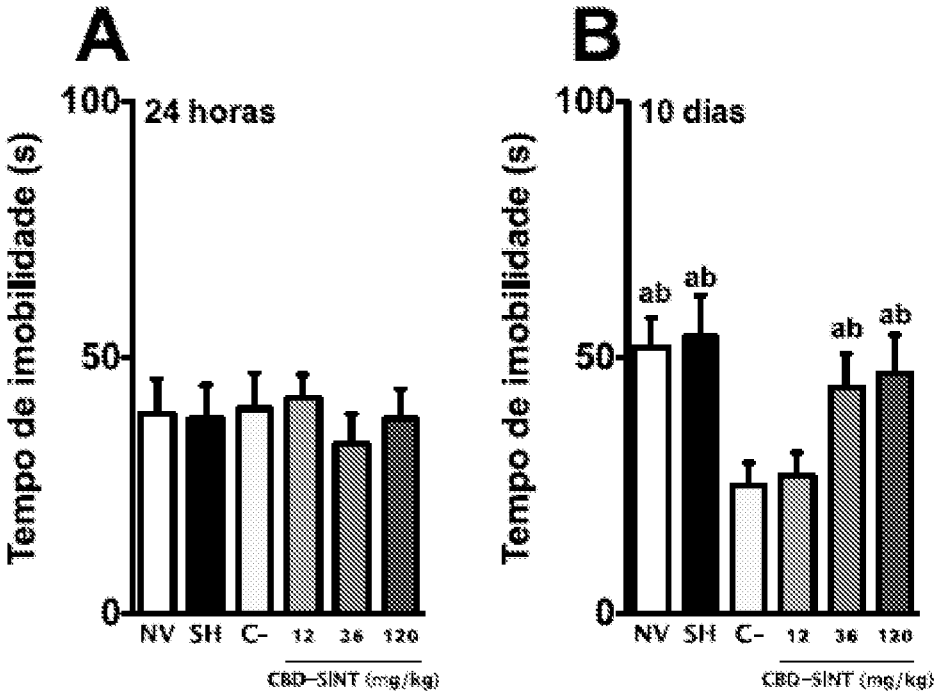
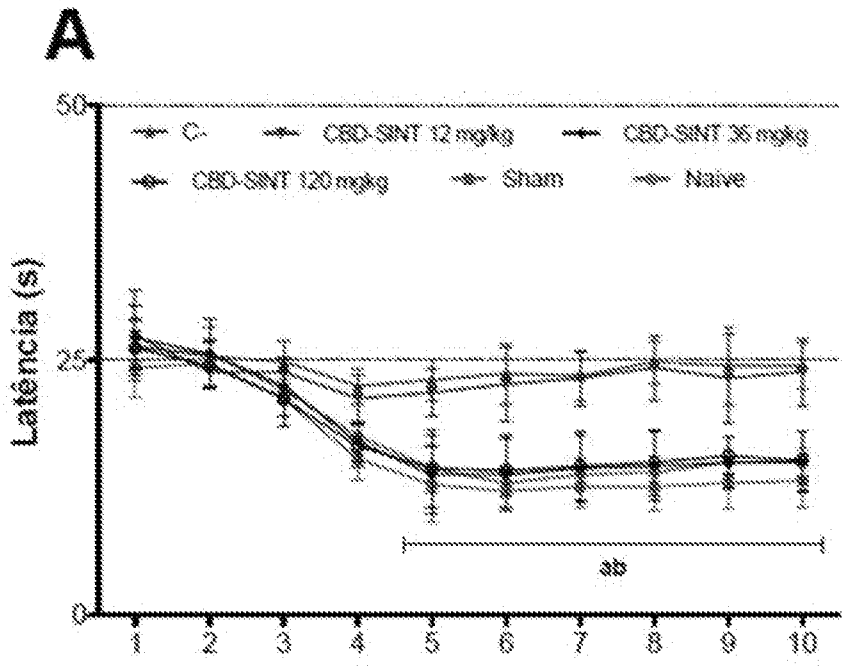


Figura 20



Dias

Figura 21

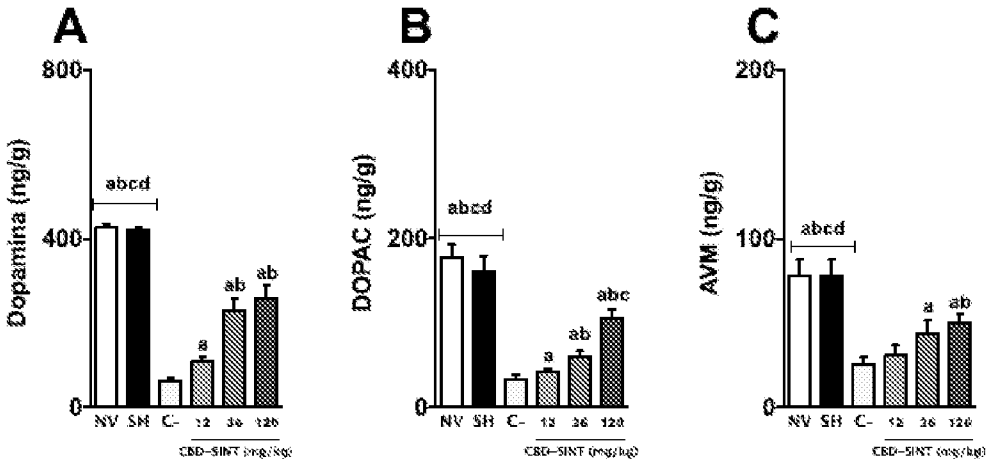


Figura 22

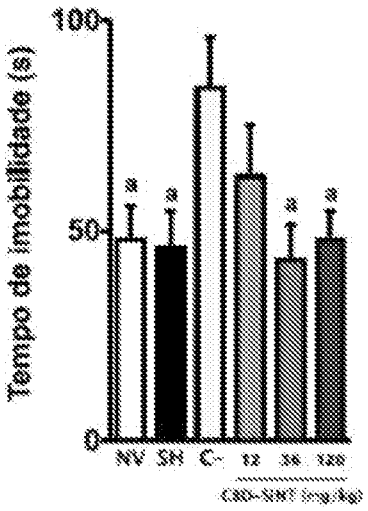


Figura 23

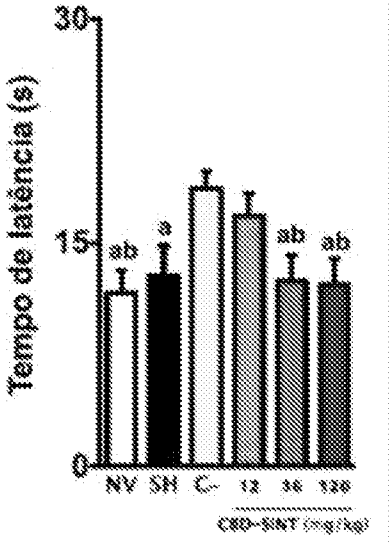


Figura 24

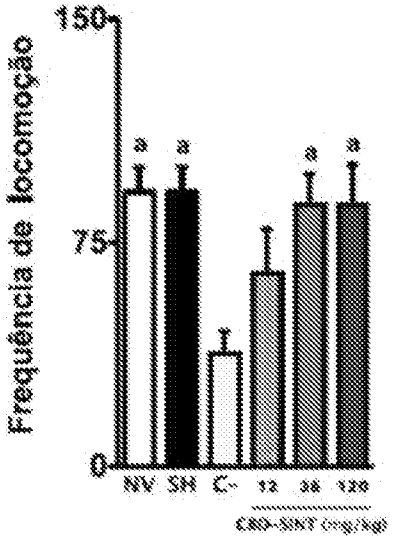


Figura 25

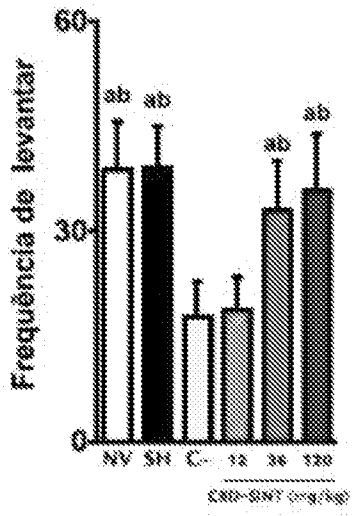


Figura 26

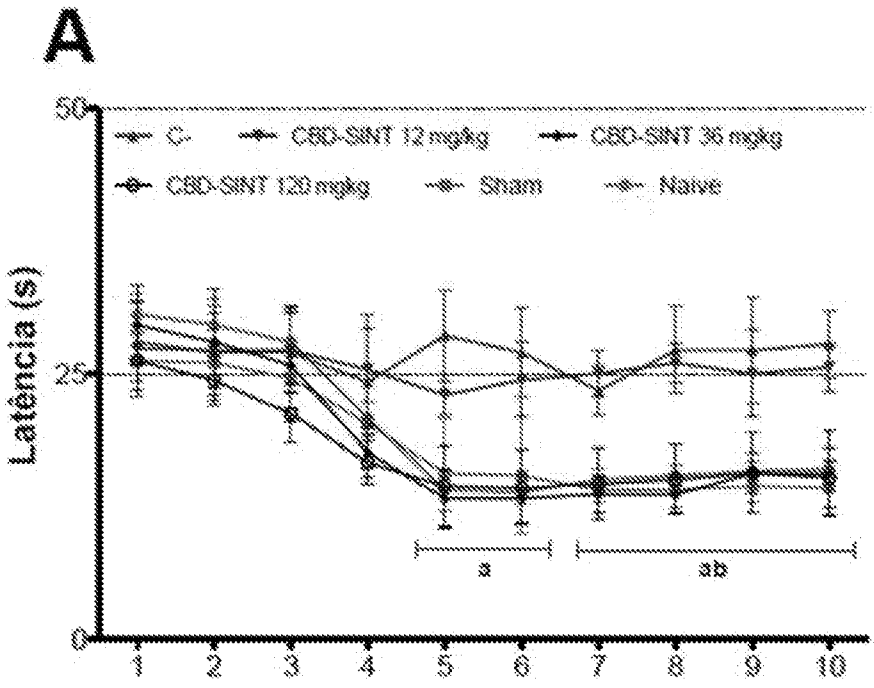


Figura 27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/BR2019/050040

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/352 (2006.01), A61P 25/16 (2006.01), A61P 25/28 (2006.01), A61P 25/08 (2006.01), A61P 25/00 (2006.01)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31, A61P 25

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

SINPI- Banco de dados INPI-BR; Periódicos Capes

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

ESPACENET; GOOGLE PATENTS; REGISTRY e CAPLUS (STN).

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017045053 A1 (UNIV DE SAO PAULO [BR] e PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA [BR]) 23 March 2017 (2017-03-23) See abstract; paragraphs [017], [024], [029], [030], [032], [035], [040], [049], [050], [056], [059].	1-6, 9-12
X	CELORRIO, M. *et al.* GPR55: A therapeutic target for Parkinson's disease? Neuropharmacology, v. 125, p. 319-332, 2017. (Published on line on 12/08/2017). See abstract; p. 320, 321, 330, 331.	1-6, 9-12

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05/04/2019	**10/04/2019**

Name and mailing address of the **ISA/BR**
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Rua Mayrink Veiga nº 9, 6º andar
cep: 20090-910, Centro - Rio de Janeiro/RJ
Facsimile No. +55 21 3037-3663

Authorized officer
Rodinelli Borges de Oliveira
Telephone No. +55 21 3037-3493/3742

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

X	HAMPSON, A.J. *et al.* Cannabidiol and (-) Δ9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, v. 95, p. 8268–8273, 1998. See abstract; p. 8268, 8272.	1, 9, 10
Y	See abstract; p. 8268, 8272.	2-6, 11, 12

X	BAILEY, K.; GAGNÉ, D. Distinction of Synthetic Cannabidiol, Cannabichromene, and Cannabivarin by GLC Using On-Column Methylation. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 64, n. 10, p. 1719-1720, 1975. See the whole document.	1
Y	See the whole document.	2-6, 9-12

X	TURNER, C.E.; HENRY, J.T. Constituents of Cannabis sativa L. IX: Stability of Synthetic and Naturally Occurring Cannabinoids in Chloroform. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 64, n. 2, p. 357-359, 1975. See the whole document.	1
Y	See the whole document.	2-6, 9-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/BR2019/050040

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017204986 A1 (INSYS DEV COMPANY INC.[US]) 30 November 2017 (2017-11-30) See abstract; paragraphs [0007], [0009], [00010], [00020], [00038], [00040], [00058], [00087], [00088], [00091], [000110].	1-6, 9-12
X	US 2016338974 A1 (AFGIN PHARMA LLC [US]) 24 November 2016 (2016-11-24) See abstract; paragraphs [0008], [0010], [0011], [0014], [0015], [0018], [0023], [0028], [0176], [0180], [0182], [0214], [0209]; Example 5.	1-6, 9-12
X	WO 2018011798 A1 (INTEC PHARMA LTD. [IL]) 18 January 2018 (2018-01-18) See abstract; paragraphs [0017], [0007], [0015], [0018], [0036], [00110], [00198]; Example 8.	1-5, 9-12
Y	See Example 8; paragraphs [0018], [0036].	6
X	MECHOULAM, R.; GAONI, Y. A total synthesis of dl-Δ1-tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. J. Am. Chem. Soc., v. 87, n. 14, p. 3273–3275, 1965. See the whole document.	1
Y	See the whole document.	2-6, 9-12
X	PETRZILKA, T. *et al.* Synthese von Haschisch-Inhaltsstoffen. 4. Mitteilung. Helvetica Chimica Acta, v. 52, fasc. 4, p. 1102-1134, 1969. See the whole document, especially on abstract.	1
Y	See the whole document, especially on abstract.	2-6, 9-12
X	BALLERINI, E. *et al.* High Pressure Diels–Alder Approach to Hydroxy-Substituted 6a-Cyano-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-6-ones: A Route to Δ6-Cis-Cannabidiol. J. Org. Chem., v. 74, n. 11, p. 4311–4317, 2009 (Abstract). See abstract.	1
Y	See abstract.	2-6, 9-12
X	BISOGNO, T. *et al.* Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. British Journal of Pharmacology, v. 134, p. 845 – 852, 2001. See abstract; p. 845, 846, 850.	1, 9, 10
Y	See abstract; p. 845, 846, 850.	2-6, 11, 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/BR2019/050040

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 7, 8 and 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 7, 8 and 13 contain subject matter that falls under the provisions of PCT Rule 39.1(iv) relating to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Group I - pharmaceutical composition comprising synthetic cannabidiol and use thereof: claims 1-3 and 9-12;

Group II - excipient for the composition comprising synthetic cannabidiol: claims 4-6.

The claims to a composition in Group I do not describe the presence of an excipient, as defined in Group II. Thus, no common or corresponding special technical features have been identified in the above-mentioned groups. In this context, more than one inventive concept has been identified, as shown above, and the present application therefore lacks unity of invention [PCT Article 3(4)(iii) and Rule 13]. However, the search of prior art documents for both groups of inventions could be carried out without additional effort and claims 1-6 and 9-12 were all searched.

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [X] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

WO 2017045053 A1	2017-03-23	AU 2016322148 A1	2018-04-12
		BR 102015024165 A2	2017-03-28
		CA 2998739 A1	2017-03-23
		CN 108366988 A	2018-08-03
		EP 3351242 A1	2018-07-25
		JP 2018528985 A	2018-10-04
		US 2018264121 A1	2018-09-20
WO 2017204986 A1	2017-11-30	AU 2015266897 A1	2016-12-15
		AU 2016267585 A1	2017-11-30
		CA 2950424 A1	2015-12-03
		CA 2986268 A1	2016-12-01
		CA 3025702 A1	2017-11-30
		CN 106999598 A	2017-08-01
		EP 3148589 A2	2017-04-05
		EP 3302437 A1	2018-04-11
		IL 249197 D0	2017-01-31
		JP 2017519742 A	2017-07-20
		JP 2018516281 A	2018-06-21
		KR 20170008311 A	2017-01-23
		MX 2016015636 A	2017-08-02
		US 2015342902 A1	2015-12-03
		US 2015343071 A1	2015-12-03
		US 2016271252 A1	2016-09-22
		US 2016367496 A1	2016-12-22
		US 2017224634 A1	2017-08-10
		US 2018028489 A1	2018-02-01
		WO 2015184127 A2	2015-12-03
		WO 2016191651 A1	2016-12-01
		WO 2018200024 A1	2018-11-01
US 2016338974 A1	2016-11-24	AU 2016226267 A1	2017-09-28
		BR 112017018944 A2	2018-05-15
		CA 2978605 A1	2016-09-09
		CN 107530318 A	2018-01-02
		EP 3265081 A1	2018-01-10
		IL 254294 D0	2017-10-31
		JP 2018507262 A	2018-03-15
		MX 2017011280 A	2018-06-27
		US 2018318237 A1	2018-11-08
		US 10172809 B2	2019-01-08
		US 2016256410 A1	2016-09-08
		US 2016256411 A1	2016-09-08
		US 2017266128 A1	2017-09-21
		US 2019083387 A1	2019-03-21
		WO 2016141056 A1	2016-09-09
WO 2018011798 A1	2018-01-18	AU 2017296351 A1	2019-02-28
		CA 3027700 A1	2018-01-18
		CN 109414403 A	2019-03-01
		KR 20190026799 A	2019-03-13
		SG 11201811209Q A	2019-01-30

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional Nº
PCT/BR2019/050040

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

A61K 31/352 (2006.01), A61P 25/16 (2006.01), A61P 25/28 (2006.01), A61P 25/08 (2006.01), A61P 25/00 (2006.01)

De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELA PESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

A61K 31, A61P 25

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

SINPI- Banco de dados INPI-BR; Periódicos Capes

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa)

ESPACENET; GOOGLE PATENTS; REGISTRY e CAPLUS (STN).

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações Nº
X	WO 2017045053 A1 (UNIV DE SAO PAULO [BR] e PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA [BR]) 23 março 2017 (2017-03-23) Ver resumo; parágrafos [017], [024], [029], [030], [032], [035], [040], [049], [050], [056], [059].	1-6, 9-12
X	CELORRIO, M. *et al*. GPR55: A therapeutic target for Parkinson's disease? Neuropharmacology, v. 125, p. 319-332, 2017. (Publicado online em 12/08/2017). Ver resumo; p. 320, 321, 330, 331.	1-6, 9-12

☒ Documentos adicionais estão listados na continuação do quadro C ☒ Ver o anexo de famílias das patentes

* Categorias especiais dos documentos citados:

"A" documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.

"E" pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional

"L" documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para determinar a data de outra citação ou por outra razão especial

"O" documento referente a uma divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios.

"P" documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada.

"T" documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridade e que não conflita como depósito, porém citado para entender o princípio ou teoria na qual se baseia a invenção.

"X" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada envolver uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente.

"Y" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado com um outro documento ou mais de um, tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto.

"&" documento membro da mesma família de patentes.

Data da conclusão da pesquisa internacional	Data do envio do relatório de pesquisa internacional:
05/04/2019	**10/04/2019**

Nome e endereço postal da ISA/**BR**

INPI
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Rua Mayrink Veiga nº 9, 6º andar
cep: 20090-910, Centro - Rio de Janeiro/RJ
Nº de fax: +55 21 3037-3663

Funcionário autorizado

Rodinelli Borges de Oliveira

Nº de telefone: +55 21 3037-3493/3742

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações Nº
X	WO 2017204986 A1 (INSYS DEV COMPANY INC.[US]) 30 novembro 2017 (2017-11-30) Ver resumo; parágrafos [0007], [0009], [00010], [00020], [00038], [00040], [00058], [00087], [00088], [00091], [000110].	1-6, 9-12
X	US 2016338974 A1 (AFGIN PHARMA LLC [US]) 24 novembro 2016 (2016-11-24) Ver resumo; parágrafos [0008], [0010], [0011], [0014], [0015], [0018], [0023], [0028], [0176], [0180], [0182], [0214], [0209]; Exemplo 5.	1-6, 9-12
X	WO 2018011798 A1 (INTEC PHARMA LTD. [IL]) 18 janeiro 2018 (2018-01-18) Ver resumo; parágrafos [0017], [0007], [0015], [0018], [0036], [00110], [00198]; Exemplo 8.	1-5, 9-12
Y	Ver Exemplo 8; parágrafos [0018], [0036].	6
X	MECHOULAM, R.; GAONI, Y. A total synthesis of dl-Δ1-tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. J. Am. Chem. Soc., v. 87, n. 14, p. 3273–3275, 1965. Ver todo documento.	1
Y	Ver todo documento.	2-6, 9-12
X	PETRZILKA, T. *et al.* Synthese von Haschisch-Inhaltsstoffen. 4. Mitteilung. Helvetica Chimica Acta, v. 52, fasc. 4, p. 1102-1134, 1969. Ver todo documento, especialmente o resumo.	1
Y	Ver todo documento, especialmente o resumo.	2-6, 9-12
X	BALLERINI, E. *et al.* High Pressure Diels–Alder Approach to Hydroxy-Substituted 6a-Cyano-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-6-ones: A Route to Δ6-Cis-Cannabidiol. J. Org. Chem., v. 74, n. 11, p. 4311–4317, 2009 (Resumo). Ver resumo.	1
Y	Ver resumo.	2-6, 9-12
X	BISOGNO, T. *et al.* Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. British Journal of Pharmacology, v. 134, p. 845 – 852, 2001. Ver resumo; p. 845, 846, 850.	1, 9, 10
Y	Ver resumo; p. 845, 846, 850.	2-6, 11, 12

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações Nº

X	HAMPSON, A.J. *et al.* Cannabidiol and (-) Δ9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, v. 95, p. 8268–8273, 1998. Ver resumo; p. 8268, 8272.	1, 9, 10
Y	Ver resumo; p. 8268, 8272.	2-6, 11, 12

X	BAILEY, K.; GAGNÉ, D. Distinction of Synthetic Cannabidiol, Cannabichromene, and Cannabivarin by GLC Using On-Column Methylation. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 64, n. 10, p. 1719-1720, 1975. Ver todo documento.	1
Y	Ver todo documento.	2-6, 9-12

X	TURNER, C.E.; HENRY, J.T. Constituents of Cannabis sativa L. IX: Stability of Synthetic and Naturally Occurring Cannabinoids in Chloroform. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 64, n. 2, p. 357-359, 1975. Ver todo documento.	1
Y	Ver todo documento.	2-6, 9-12

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional Nº
PCT/BR2019/050040

Quadro II **Observações quando certas reivindicações não puderam ser objeto de pesquisa (Continuação do ponto 2 da primeira página)**

Este relatório de pesquisa internacional não foi formulado em relação a certas reivindicações, sob Artigo 17.2).a), pelas seguintes razões:

1. ☒ Reivindicações: 7, 8 e 13

porque estas se referem a matéria na qual esta Autoridade não está obrigada a realizar a pesquisa, a saber:

As reivindicações 7, 8 e 13 contém matéria incursa nas disposições da Regra 39.1 (iv) PCT, sobre métodos de tratamento cirúrgico ou terapêutico do corpo humano ou animal.

2. ☐ Reivindicações:

porque estas se referem a partes do pedido internacional que não estão de acordo com os requisitos estabelecidos, de tal forma que não foi possível realizar uma pesquisa significativa, especificamente:

3. ☐ Reivindicações:

porque estas são reivindicações dependentes e não estão redigidas de acordo com a segunda e terceira frase da Regra 6.4.a).

Quadro III **Observações por falta de unidade de invenção (Continuação do ponto 3 da primeira página)**

Esta Autoridade de pesquisa internacional encontrou múltiplas invenções neste depósito internacional, a saber:

Grupo I- composição farmacêutica compreendendo canabidiol sintético e seu uso: reivindicações 1-3 e 9-12;

Grupo II- excipiente para a composição compreendendo canabidiol sintético: reivindicações 4-6.

As reivindicações de composição do Grupo I não descrevem a presença de um excipiente, como pleiteado no Grupo II. Assim, não foram identificadas características técnicas especiais comuns ou correlacionadas a cada um dos grupos mencionados. Nesse contexto, foram identificados mais de um conceito inventivo, como demonstrado acima, e, portanto, o presente pedido não apresenta unidade de invenção [Artigo 3, item (4)(iii) e Regra 13 do PCT]. No entanto, não houve esforço adicional na pesquisa de documentos do estado da técnica para os dois grupos de invenções e todas as reivindicações 1-6 e 9-12 foram pesquisadas.

1. ☐ como todas as taxas requeridas para pesquisas adicionais foram pagas pelo depositante dentro do prazo, este relatório de pesquisa cobre todas as reivindicações pesquisáveis.
2. ☒ como a pesquisa em todas as reivindicações pesquisáveis pode ser feita sem esforço que justifique pagamento adicional, esta Autoridade não solicitou o pagamento de taxas adicionais.
3. ☐ como somente algumas das taxas requeridas para pesquisas adicionais foram pagas pelo depositante dentro do prazo, este relatório de pesquisa internacional cobre somente aquelas reivindicações cujas taxas foram pagas, especificamente as reivindicações:
4. ☐ as taxas de pesquisas adicionais requeridas não foram pagas dentro do prazo pelo depositante. Consequentemente, este relatório de pesquisa internacional se limita à invenção mencionada primeiramente nas reivindicações, na qual é coberta pelas reivindicações:

Observações da reclamação

☐ as taxas adicionais para pesquisas foram acompanhadas pela reclamação do depositante e, se for o caso, pelo pagamento da taxa de reclamação.

☐ as taxas adicionais para pesquisa foram acompanhadas pela reclamação do depositante mas a taxa de reclamação não foi paga dentro do prazo especificado pela solicitação.

☐ o pagamento de pesquisas adicionais não acompanha nenhuma reclamação.

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL
Informação relativa a membros da família da patentes

Depósito internacional Nº
PCT/BR2019/050040

Documentos de patente citados no relatório de pesquisa	Data de publicação	Membro(s) da família de patentes	Data de publicação
WO 2017045053 A1	2017-03-23	AU 2016322148 A1	2018-04-12
		BR 102015024165 A2	2017-03-28
		CA 2998739 A1	2017-03-23
		CN 108366988 A	2018-08-03
		EP 3351242 A1	2018-07-25
		JP 2018528985 A	2018-10-04
		US 2018264121 A1	2018-09-20
WO 2017204986 A1	2017-11-30	AU 2015266897 A1	2016-12-15
		AU 2016267585 A1	2017-11-30
		CA 2950424 A1	2015-12-03
		CA 2986268 A1	2016-12-01
		CA 3025702 A1	2017-11-30
		CN 106999598 A	2017-08-01
		EP 3148589 A2	2017-04-05
		EP 3302437 A1	2018-04-11
		IL 249197 D0	2017-01-31
		JP 2017519742 A	2017-07-20
		JP 2018516281 A	2018-06-21
		KR 20170008311 A	2017-01-23
		MX 2016015636 A	2017-08-02
		US 2015342902 A1	2015-12-03
		US 2015343071 A1	2015-12-03
		US 2016271252 A1	2016-09-22
		US 2016367496 A1	2016-12-22
		US 2017224634 A1	2017-08-10
		US 2018028489 A1	2018-02-01
		WO 2015184127 A2	2015-12-03
		WO 2016191651 A1	2016-12-01
		WO 2018200024 A1	2018-11-01
US 2016338974 A1	2016-11-24	AU 2016226267 A1	2017-09-28
		BR 112017018944 A2	2018-05-15
		CA 2978605 A1	2016-09-09
		CN 107530318 A	2018-01-02
		EP 3265081 A1	2018-01-10
		IL 254294 D0	2017-10-31
		JP 2018507262 A	2018-03-15
		MX 2017011280 A	2018-06-27
		US 2018318237 A1	2018-11-08
		US 10172809 B2	2019-01-08
		US 2016256410 A1	2016-09-08
		US 2016256411 A1	2016-09-08
		US 2017266128 A1	2017-09-21
		US 2019083387 A1	2019-03-21
		WO 2016141056 A1	2016-09-09
WO 2018011798 A1	2018-01-18	AU 2017296351 A1	2019-02-28
		CA 3027700 A1	2018-01-18
		CN 109414403 A	2019-03-01
		KR 20190026799 A	2019-03-13
		SG 11201811209Q A	2019-01-30