

(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
23 de Março de 2017 (23.03.2017)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicação Internacional
WO 2017/045053 A1

(51) Classificação Internacional de Patentes :
A61K 31/352 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01) *A61P 25/18* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/20* (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(21) Número do Pedido Internacional :
PCT/BR2016/050231

(22) Data do Depósito Internacional :
16 de Setembro de 2016 (16.09.2016)

(25) Língua de Depósito Internacional : Português

(26) Língua de Publicação : Português

(30) Dados Relativos à Prioridade :
BR 102015024165-8
18 de Setembro de 2015 (18.09.2015) BR

(71) Requerentes : PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
[BR/BR]; Rua Mitsugoro Tanaka, 145, 85903-630 Toledo
(BR). UNIVERSIDADE DE SAO PAULO [BR/BR];
Rua da Reitoria, 374, 05508-220 São Paulo (BR).

(72) Inventores : DONADUZZI, Luiz; Rua Crissiumal nº
2439, 85903-290 Toledo (BR). DONADUZZI, Carmen
Maria; Rua Crissiumal nº 2439, 85903-290 Toledo (BR).
DE MENEZES, Christian Gregory Burgos; Rua Abramo
Rottava nº 1770, 85902-140 Toledo (BR). JUNIOR,
Liberato Brum; Rua Independência nº 1723, 85901-300
Toledo (BR). FILHO, Volnei José Tondo; Rua Mitsugoro
Tanaka nº 145, 85903-630 Toledo (BR). ROSA, Patricia
Moura; Rua Angela Bortoncello Pasquali nº 165, 85905-
600 Toledo (BR). CRIPPA, José Alexandre; Rua
Mantiqueira, 1070, 14025-600 Ribeirão Preto (BR).
HALLAK, Jaime Eduardo Cecilio; Rua Conde Afonso
Celso, 534, 14025-040 Ribeirão Preto (BR). ZUARDI,
Antonio Waldo; Av. Candido Pereira Lima 745, 140140-
250 Ribeirão Preto (BR). GUIMARÃES, Francisco
Silveira; Rua Pau Brasil, 261, 14040-220 Ribeirão Preto
(BR).

(74) Mandatários : REMER VILLAGA & NOGUEIRA
ASSESSORIA E CONSULTORIA DE
PROPRIEDADE INTELECTUAL et al.; Rua Padre João
Manuel, 755 - 3º Andar, 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, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, 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, 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).

Declarações sob a Regra 4.17 :

- relativa ao direito do requerente de pedir e obter uma
patente (Regra 4.17(ii))
- relativa ao direito do requerente de reivindicar a
prioridade do pedido anterior (Regra 4.17(iii))

Publicado:

- com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))
- antes da expiração do prazo para modificar as
reivindicações e a republicar na eventualidade de receção
de tais modificações (Regra 48.2(h))

(54) Title : CANNABINOID-CONTAINING ORAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION, METHOD FOR PREPARING AND
USING SAME

(54) Título : COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL COMPREENDENDO CANABINÓIDE, PROCESSO PARA SUA
PREPARAÇÃO E SEU USO

(57) Abstract : The present invention describes an oral pharmaceutical composition containing cannabinoid(s), an oily liquid
solvent and a co-solvent, and a method for preparing and using same for the treatment of neurological disorders, especially refractory
epilepsy. The analytical methods used to ensure the authenticity, quality and purity of the active pharmaceutical input and of the
formulation produced were validated and have defined specifications.

(57) Resumo : A presente invenção descreve uma composição farmacêutica oral compreendendo canabinóide(s), um solvente
líquido oleoso e um co-solvente, bem como a um processo para seu preparo e sua utilização para o tratamento de distúrbios
neurológicos, em especial a epilepsia refratária. Os métodos analíticos utilizados para garantir identidade, qualidade e pureza do
Insumo Farmacêutico Ativo e formulação desenvolvida foram validados e possuem especificações definidas.



WO 2017/045053 A1

Relatório Descritivo de Patente de Invenção

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL COMPREENDENDO CANABINÓIDE, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E SEU USO

Campo da Invenção

[001]. A presente invenção descreve uma composição farmacêutica oral compreendendo canabinóide(s), em um veículo líquido oleoso, bem como a um processo para seu preparo.

[002]. A presente invenção é útil no tratamento de distúrbios neurológicos, em especial a epilepsia refratária.

[003]. A presente invenção descreve método analítico e especificações para controle de qualidade do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e de formulação farmacêutica oral contendo canabidiol].

[004]. A presente invenção descreve estudo para avaliação de segurança e eficácia de formulação oral contendo canabidiol.

Antecedentes da Invenção

[005]. As plantas do gênero *Cannabis* (*Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis* e *Cannabis indica*) possuem diversas substâncias de interesse da ciência e medicina, os chamados canabinóides, como por exemplo o Δ 9-tetrahydrocannabinol (D9-THC), Δ 8-tetrahydrocannabinol (D8-THC), tetrahydrocannabinol-ácido (THC-A), tetrahydrocannabivarina (THCV), tetrahydrocannabivarina ácido (THCV-A), canabidiol (CBD), canabidiol ácido (CBD-A), canabicromeno (CBC), canabidivarina (CBDV), canabidivarina ácido (CBDV-A), canabigerol (CBG) , canabigerol-ácido (CBG-A), canabigerovarina (CBGV), canabinol (CBN), canabinovarin (CBNV), entre outras. Pesquisas científicas foram capazes de identificar um total de 85 canabinóides isolados das plantas de *Cannabis*, e seu uso tem sido intensamente investigado para o tratamento de epilepsia, náuseas, vômitos, falta de apetite, dor e doenças inflamatórias, entre outras patologias.

[006]. A epilepsia é o distúrbio neurológico mais comum de todos, sendo caracterizado por ataques recorrentes, resultado de descargas elétricas

excessivas dos neurônios. Ela afeta em torno de 50 milhões de pessoas no mundo todo e aproximadamente 40% de todos os pacientes apresentam crises que não são totalmente controlados com medicamentos.

[007]. Os efeitos decorrentes dessa situação atingem não somente o sistema de saúde, mas também os pacientes e suas famílias, uma vez que essa é uma doença onde os indivíduos perdem sua independência, comprometendo sua sociabilização e seu desenvolvimento psicológico. Além disso, o desempenho cognitivo pode ser afetado pela epilepsia, bem como pela terapia atualmente utilizada.

[008]. Nesse contexto, o uso de outros canabinóides tem se mostrado uma alternativa promissora para os pacientes não só de epilepsia refratária, mas também dos demais distúrbios neurológicos.

[009]. A literatura científica contém inúmeros estudos sobre a eficácia do uso de canabinóides no tratamento da epilepsia. Diversos pedidos de patente, como por exemplo BR 11 2012 000076 4, WO 2012/093255, BR 11 2012 024480 9, WO 2009/087351 e WO 2007/148094 falam desse uso e reivindicam métodos de tratamento e medicamentos.

[010]. Porém, tais documentos falam desses medicamentos de forma muito genérica, sem detalhar os pormenores da técnica envolvida e das dificuldades que um técnico no assunto encontraria para desenvolver tal formulação. Além disso a maioria dos dados experimentais são realizados em ratos e camundongos, a partir de injeções intraperitoneais, abordagem inviável em humanos.

[011]. A presente invenção vai além destes ensinamentos genéricos, descrevendo e provando a viabilidade de uma formulação oral líquida constituída por canabinóide(s).

[012]. O documento WO 2009/020666 descreve 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.

[013]. O documento US 7025992 descreve uma formulação de canabinóides na forma de pó, que quando hidratada, tem sua absorção facilitada por meio de um emulsificante.

[014]. O documento WO 2015/068052 descreve lipossomas compreendendo canabinóides e terpenos.

[015]. A presente invenção diferencia-se das demais, por tratar-se de formulação solúvel em meio oleoso que favorece a biodisponibilidade do ativo, quando comparado a forma farmacêutica pó.

[016]. Além disso, é importante salientar que todos os documentos da técnica apontam as cápsulas gelatinosas por via oral como uma forma pouco eficiente para administração dos canabinóides, sendo utilizados solventes aquosos como alternativa. A presente invenção desafia esse dogma, e demonstra que é possível prover uma formulação oleosa com uma elevada biodisponibilidade. Desta forma, os ensinamentos da presente invenção devem ser considerados novos e inventivos.

Sumário da Invenção

[017]. Em um primeiro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição oral líquida para melhorar a biodisponibilidade, estabilidade e propriedades organolépticas do canabinóide.

[018]. É um objeto da presente invenção uma composição oral líquida compreendendo canabinóides. Em especial, tal composição compreende um solvente oleoso.

[019]. Em uma realização preferencial, o solvente oleoso compreende opcionalmente um co-solvente.

[020]. É um adicional objeto da presente invenção um processo de preparo de uma composição oral líquida compreendendo as etapas de:

a. Dissolução do canabinóide:

i. no solvente oleoso; ou

ii. no co-solvente, seguido de adição e homogeneização ao solvente oleoso;

b. adição dos excipientes e homogeneização.

[021]. É um adicional objeto da presente invenção o uso da composição oral líquida no tratamento de distúrbios neurológicos, como epilepsia refratária, epilepsia, doença de Parkinson, esquizofrenia, distúrbios do sono, transtorno pós-traumático, alívio de dor crônica e autismo.

Descrição Detalhada da Invenção

[022]. Os exemplos mostrados aqui têm o intuito somente de exemplificar algumas das inúmeras formas de realizar a invenção, e, portanto, não devem ser encarados de forma a limitar os ensinamentos aqui vinculados.

[0223]. Composição Oral Líquida Compreendendo Canabinóides

[024]. Para efeitos da presente invenção, entende-se como canabinóides as substâncias capazes de ativar os receptores canabinóides presente nas células. Podem ser escolhidos dentre endocanabinóides, fitocanabinóides e canabinóides sintéticos.

[025]. Endocanabinóides são substâncias produzidas pelo homem capazes de ativar os receptores canabinóides. Exemplos não limitantes de endocanabinóides incluem anandamida (AEA), 2-araquidonoilglicerol (2-AG), 2-araquidonil gliceril éter, *N*-araquidonoil dopamina (NADA), virodhamina (OAE) e comb6]. Fitocanabinóides são canabinóides de origem natural que podem ser encontrados em plantas do gênero *Cannabis*. Os fitocanabinóides podem estar presentes na forma de extrato, compostos isolados ou reproduzidos sinteticamente. Exemplos não limitantes de fitocanabinóides incluem Δ 9-tetrahydrocannabinol (D9-THC), Δ 8-tetrahydrocannabinol (D8-THC), tetrahydrocannabinol-ácido (THC-A), tetrahydrocannabinol (THCV), tetrahydrocannabinol-ácido (THCV-A), canabidiol (CBD), canabidiol ácido (CBD-A), canabicromeno (CBC), canabidivarina (CBDV), canabidivarina ácido (CBDV-A), canabigerol (CBG), canabigerol-ácido (CBG-A), canabigerovarina (CBGV), canabinol (CBN), canabinovarina (CBNV), e combinações dos mesmos.

[027]. Canabinóides sintéticos são os compostos capazes de interagir com os receptores canabinóides e não são encontrados nem de forma endógena, nem nas plantas. Exemplos não limitantes de canabinóides sintéticos incluem dronabinol, nabilona, rimonabant e combinações dos mesmos.

[028]. Também se considera como dentro do escopo da presente invenção os sais e ácidos farmacologicamente aceitáveis dos compostos mencionados acima.

[029]. Preferencialmente, entre os canabinóides citados, destaca-se o canabidiol, seu ácido farmacologicamente aceitável ou combinações dos mesmos.

[030]. A concentração do canabinóide na composição varia de 5 a 500 mg/mL,

mais preferencialmente de 20 a 250 mg/mL.

[031]. O solvente oleoso da presente invenção é um óleo 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 primula, 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.

[032]. Preferencialmente o óleo utilizado é o óleo de milho.

[033]. A composição compreende opcionalmente um co-solvente, para auxiliar a solubilização do canabinóide no solvente oleoso.

[034]. Exemplos não limitantes de co-solventes incluem propilenoglicol, glicerol, polietilenoglicol, etanol e combinações dos mesmos.

[035]. Os excipientes utilizados na composição da presente invenção são os excipientes comumente encontrados no estado da técnica e conhecidos pelo técnico no assunto. Exemplos não limitantes incluem antioxidantes, adoçantes, aromatizantes, conservantes e combinações dos mesmos.

[036]. 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.

[037]. 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. A quantidade de agente edulcorante utilizado pode estar no intervalo de cerca de 0,05 a cerca de 3 % em peso da composição.

[038]. Os agentes aromatizantes podem ser selecionados a partir de aroma de hortelã pimenta, aroma de menta, aroma de limão, aroma de morango, aroma de maçã, aroma de pêra, aroma de pêssego, aroma de framboesa, aroma de ameixa, aroma de abacaxi e semelhantes. A quantidade de aromatizante utilizado varia de cerca de 0,05 a cerca de 5 % por peso da composição.

[039]. 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. A quantidade de conservantes utilizados varia de cerca de 0,01 a cerca de 2 % em peso.

[040]. As composições orais da presente invenção apresentam concentração de canabinóide 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 $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol e canabinol, principais compostos psicoativos.

[041]. A presente invenção é ainda uma alternativa aceitável para os pacientes, por exemplo, crianças e idosos, que não conseguem ou têm dificuldades em engolir comprimidos ou devido ao seu estado clínico no início do tratamento impossibilitar a deglutição de formas farmacêuticas sólidas.

[042]. Processo de Preparo

[0423]. O processo de preparo da composição da presente invenção compreende as etapas de:

a. Dissolução do canabinóide:

i. no solvente oleoso; ou

ii. no co-solvente, seguido de adição e homogeneização ao solvente oleoso;

b. adição dos excipientes e homogeneização.

[044]. A dissolução do canabinóide no solvente oleoso ocorre em temperaturas entre 20°C e 100°C, preferencialmente entre 30°C e 80°C e com agitação. Na hipótese de ser utilizado um co-solvente, primeiro dissolve-se o canabinóide no co-solvente, nas mesmas condições descritas acima, e em seguida adiciona-se tal solução ao solvente oleoso.

[045]. Os excipientes são adicionados após o resfriamento da solução, e mantidos sob agitação até completa solubilização.

[046]. Todo o processo de fabricação e envase do produto pode ser realizado sob ambiente de gases inertes, como nitrogênio, argônio, hélio ou outro semelhante.

[047]. O processo produtivo foi validado considerando pontos críticos e etapas de controle conforme tabela abaixo:

ETAPA	PONTO CRÍTICO	CONTROLE
PREPARO	TEMPO, VELOCIDADE DE AGITAÇÃO, SOLUBILIZAÇÃO E TEMPERATURA.	- AVALIAR NO MÍNIMO 3 LOTES PRODUTIVOS - ACOMPANHAR E REGISTRAR PARÂMETROS NA ORDEM DE FABRICAÇÃO - NO FINAL DO PROCESSO PRODUTIVO SÃO RETIRADAS AMOSTRAS PARA AS SEGUINTE ANÁLISES: DOSEAMENTO, SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS E ANÁLISE MICROBIOLÓGICA
PROCESSO DE TRANSFERÊNCIA DO FUNDIDOR PARA O TANQUE DE ESTOCAGEM	NÃO SE APLICA	- AVALIAR NO MÍNIMO 3 LOTES - ACOMPANHAMENTO E REGISTRO NA ORDEM DE FABRICAÇÃO
EMBALAGEM PRIMÁRIA	VELOCIDADE DE ENVASE	- AVALIAR NO MÍNIMO 3 LOTES PILOTO - ACOMPANHAR E REGISTRAR PARÂMETROS NA ORDEM DE FABRICAÇÃO - DURANTE O PROCESSO PRODUTIVO SÃO RETIRADAS AMOSTRAS PARA ANÁLISE DE VOLUME DE ENVASE, ABERTURA DE FRASCO E VAZAMENTO DE FRASCO. - TAMBÉM DURANTE A VALIDAÇÃO SÃO REALIZADAS AS SEGUINTE ANÁLISES: DOSEAMENTO, DESCRIÇÃO, SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS E ANÁLISE MICROBIOLÓGICA

[048]. Uso da Composição

[049]. A presente invenção é útil no tratamento de distúrbios neurológicos, como epilepsia refratária, epilepsia, doença de Parkinson, esquizofrenia, distúrbios do sono, transtorno pós-traumático, ansiedade e alívio de dor crônica.

[050]. A dose eficaz do canabinóide varia de 1 a 50 mg/kg/dia de peso corporal, preferencialmente de 2,5 a 25 mg/kg/dia, podendo ser em dose única ou dividida ao longo do dia.

[051] Avaliação de Segurança e Eficácia para a indicação epilepsia refratária

[052] Após um período basal de 4 semanas para preenchimento de diário de crises, os participantes de pesquisas que atenderem aos critérios de inclusão serão randomizados para entrar no período de tratamento de 17 semanas. O período de tratamento consistirá de duas fases: Titulação e Manutenção ou tratamento propriamente dito. Na Fase de Titulação, os médicos responsáveis pelo seguimento dos participantes de pesquisas serão orientados a prescreverem, de forma cega, a formulação desenvolvida objeto desta patente ou placebo como terapia adjuvante às medicações que os pacientes vinham utilizando, iniciando com um volume, em mL, da solução de investigação atribuída ao participante de pesquisa, que corresponderia à dose de 5mg/kg/dia. A solução pesquisada deverá ser aumentada no mesmo volume (que corresponderia à dose de 5mg/kg/dia de CBD) a cada 7 dias, caso tenha ocorrido crises durante o período precedente, até a dosagem de 25 mg/Kg/dia ou ocorrência de efeito adverso clinicamente significativo. Na Fase de Manutenção, pretende-se manter a maior dose obtida no período de titulação estável até o final do estudo.

[053] Será permitida e avaliada a necessidade de redução de dose caso o participante de pesquisa apresente evento adverso relacionado a dose de medicamento experimental. Será permitido o aumento de dose até a dose máxima de 25 mg/Kg/dia, caso após determinação da dose “ideal” de manutenção as crises do paciente tenham retornado.

[054] Critérios de Inclusão dos pacientes: Um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado (TCLE) por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deve ter sido assinado e datado pelo responsável legal; Participantes de pesquisas de ambos os sexos dentro da faixa etária de 6 meses a 18 anos; Diagnóstico de epilepsia refratária caracterizada de acordo com a classificação da International League Against Epilepsy (ILAE); Participantes de pesquisas que apresentem pelo menos 4 crises epiléticas durante o Período Basal de 4 semanas, com um intervalo entre as crises que não seja superior a 21 dias; Em tratamento com até 03 DAEs concomitantes em doses estáveis há pelo menos 1 mês antes da visita inicial e com expectativa de manter-se estável durante o período de tratamento. O estimulador do nervo vago (VNS) é considerado como uma DAE; Responsável legal considerado com capacidade de cumprir o protocolo

(por exemplo, capaz de compreender e preencher os diários), esquema de visitas ou ingestão da medicação, segundo a opinião do investigador; Presença de exame de neuroimagem encefálica (Ressonância Magnética (RM) ou Tomografia Computadorizada (TC)) realizado dentro dos últimos 5 anos; Sem comorbidades significativas, a juízo médico, de acordo com os demais critérios adotados neste Protocolo e avaliações a que foi submetido: história clínica, aferições de pressão, pulso e temperatura, exame físico, ECG, EEG e exames laboratoriais e Participantes de pesquisa com potencial para engravidar poderão ser incluídas no estudo desde que estejam em abstinência sexual ou em uso de método anticoncepcional considerado efetivo.

[055] Critérios de Exclusão: Ocorrência apenas de crises parciais simples (consciência preservada) sem sintomatologia motora; Histórico ou presença de pseudocrises; Histórico de tentativa de suicídio; Histórico de depressão maior; Participante de pesquisa grávida; Participante de pesquisa usuário de drogas de abuso; Participante de pesquisa hipertenso; Participante de pesquisa com disfagia grave que não esteja em uso de sonda gástrica ou naso-gástrica; Participante de pesquisa em uso de drogas que possam influenciar significativamente o metabolismo de CBD, exceto as DAE se estáveis por pelo menos 1 mês) antes da visita inicial; Presença de qualquer sinal clínico ou de neuroimagem que sugira distúrbio cerebral, tumor cerebral, doença metabólica ou neurodegenerativa com progressão rápida; Presença de doença aguda conhecida e clinicamente significativa a critério do médico examinador, tais como infecções renais, hepáticas, urinárias, intestinais, respiratórias; Presença de doença crônica conhecida e clinicamente significativa a critério do médico examinador que possa comprometer a participação no estudo ou representar um risco à segurança do participante de pesquisa; Histórico de doença hepática, renal, pulmonar, gastrointestinal, hematológica, cardíaca ou psiquiátrica que, a critério médico possa comprometer a saúde do participante de pesquisa e/ou sua participação no estudo; Hipo ou hipertensão de qualquer etiologia que necessite de tratamento farmacológico; História cirúrgica que possa comprometer a saúde do participante de pesquisa e/ou sua participação no estudo; Participante de pesquisas em uso regular ou intermitente de maconha nos últimos 60 dias antes da visita inicial; Participante de pesquisas

em uso regular ou intermitente de tratamento a base de CBD nos últimos 60 dias antes da visita inicial; História de alergia ou reações idiossincráticas a derivados da *Cannabis Sativa* ou dos componentes da formulação farmacêutica; Anormalidades em ECG consideradas clinicamente significantes de acordo com o investigador; Que tenham participado de outro estudo clínico a menos de 3 meses antes da data da Visita Inicial; Doação ou perda de 450 mL ou mais de sangue dentre os 90 dias (três meses) que antecederam a data da Visita Inicial; Comprometimento da função hepática: TGO, TGP, fosfatase alcalina e valores de γ GT mais de 3 vezes acima do limite superior da faixa de referência. Um resultado de γ GT que exceda 3 vezes o limite superior só pode ser aceitável se atribuível à indução enzimática hepática causada por tratamento concomitante com DAE e as demais enzimas hepáticas estiverem abaixo de 3 vezes o limite superior da faixa de referência e Participante de pesquisas com desvios clinicamente significantes dos valores da faixa de referência para os seguintes parâmetros laboratoriais: depuração de creatinina < 50 ml/min, plaquetas < 100.000/ μ L, ou neutrófilos < 1.800/ μ L.

[056]. Metodologia analítica validada e limites aceitáveis para garantir identidade, qualidade e pureza do IFA.

PARÂMETRO AVALIADO	ESPECIFICAÇÕES
DESCRIÇÃO	PÓ BRANCO CRISTALINO OU QUASE BRANCO
SOLUBILIDADE	INSOLÚVEL EM ÁGUA PURIFICADA, SOLÚVEL EM ETANOL 96%, CLOROFÓRMIO E LIGEIRAMENTE SOLÚVEL HEXANO
IDENTIFICAÇÃO A	O ESPECTRO DA AMOSTRA APRESENTA MÁXIMOS DE ABSORÇÃO SOMENTE NOS MESMOS COMPRIMENTOS DE ONDA E COM AS MESMAS INTENSIDADES RELATIVAS DAQUELES OBSERVADOS NO ESPECTRO DO PADRÃO
IDENTIFICAÇÃO B	O TEMPO DE RETENÇÃO DO PICO PRINCIPAL OBTIDO NO CROMATOGRAMA DA SOLUÇÃO AMOSTRA CORRESPONDE AO TEMPO DE RETENÇÃO DO PICO DA SOLUÇÃO PADRÃO (1).
PONTO DE FUSÃO	63 a 69 °C

ROTAÇÃO ESPECÍFICA	A ROTAÇÃO ÓPTICA ESPECÍFICA DEVE SER DE - 120° a -130°, EM RELAÇÃO A SUBSTÂNCIA ANIDRA	
ÁGUA	$\leq 0,5\%$	
ATIVIDADE DE ÁGUA	$\leq 0,600$	
METAIS PESADOS	QUALQUER COLORAÇÃO DESENVOLVIDA PELA SOLUÇÃO TESTE NÃO É MAIS INTENSA QUE A DESENVOLVIDA PELA SOLUÇÃO CONTROLE, CORRESPONDENDO A NÃO MAIS QUE 10 ppm	
CINZAS SULFATADAS (2)	$\leq 0,1\%$ (1)	
SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS E PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO (1)	CANABINOL	$\leq 0,14\%$
	DELTA 9 TETRA-HIDROCANABINOL	$\leq 0,14\%$
	IMPUREZAS INDIVIDUAIS INESPECÍFICAS	$\leq 0,14\%$
	IMPUREZAS TOTAIS	$\leq 0,42\%$
DOSEAMENTO (1)	98 – 102% (1)	
SOLVENTES RESIDUAIS (1)	ACETONA	$\leq 5000 \mu\text{g.g}^{-1}$
	HEPTANO	$\leq 5000 \mu\text{g.g}^{-1}$
	BENZENO	$\leq 2 \mu\text{g.g}^{-1}$

[057]. Validação de metodologia analítica para teor e doseamento do IFA

PARÂMETRO AVALIADO	ESPECIFICAÇÕES
ESPECIFICIDADE E SELETIVIDADE	- COMPROVAÇÃO DE QUE O PICO QUANTIFICADO NO CROMATOGRAMA DA SOLUÇÃO TESTE É REALMENTE O ANALITO DE INTERESSE (CANABIDIOL) ATRAVÉS DA COMPARAÇÃO DO TEMPO DE RETENÇÃO DESTE PICO COM O TEMPO DE RETENÇÃO DE CANABIDIOL NA SOLUÇÃO PADRÃO. - COMPROVAÇÃO DE QUE NENHUMA SUBSTÂNCIA COELUI (RESOLUÇÃO IGUAL OU MAIOR QUE 1,5) COM O PICO DO CANABIDIOL NA SOLUÇÃO TESTE ATRAVÉS DA ANÁLISE DE AMOSTRAS DA MATÉRIA-PRIMA SUBMETIDAS A DEGRADAÇÃO FORÇADA E POSTERIOR VERIFICAÇÃO DA PUREZA DO PICO DO CANABIDIOL NESTAS SOLUÇÕES. OS RESULTADOS DA PUREZA DE PICO SÃO EXPRESSOS COMPARANDO-SE O PURITY ANGLE (ÂNGULO DE PUREZA) COM O PURITY THRESHOLD (LIMITE DE PUREZA) QUANDO O VALOR DE PURITY ANGLE É MENOR QUE O VALOR DE PURITY THRESHOLD, O PICO ENCONTRA-SE PURO E NO

	CONTRÁRIO O PICO ESTA IMPURO.
LINEARIDADE	- O COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (R) DEVE SER IGUAL OU MAIOR QUE 0,99. - NÃO APRESENTAR TENDÊNCIA NA DISTRIBUIÇÃO DOS RESÍDUOS. - O DESVIO PADRÃO RELATIVO (DPR) ENTRE AS 3 AMOSTRAS DE CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO, E ESTE NÃO DEVE SER SUPERIOR A 2,0% PARA A CONCENTRAÇÃO $\geq 100 \mu\text{g/mL}$ ATÉ $< 1000 \mu\text{g/mL}$.
INTERVALO	- O INTERVALO DA METODOLOGIA ANALÍTICA SERÁ ESTABELECIDO PELA CONFIRMAÇÃO DE QUE O MÉTODO APRESENTA EXATIDÃO, PRECISÃO E LINEARIDADE ADEQUADOS DENTRO DA FAIXA DE 80% A 120% DA CONCENTRAÇÃO NOMINAL DA AMOSTRA NA METODOLOGIA ANALÍTICA DE DOSEAMENTO (200,0 $\mu\text{g/mL}$).
EXATIDÃO	- A MÉDIA DA RECUPERAÇÃO NOS TRÊS NÍVEIS (80%, 100% E 120% DA CONCENTRAÇÃO NOMINAL DO CANABIDIOL NA AMOSTRA) DEVERÁ ESTAR ENTRE 98% A 102%.
REPETIBILIDADE PRECISÃO 1º E 2º DIA	- O DESVIO PADRÃO RELATIVO (DPR) ENTRE AS SEIS DETERMINAÇÕES DEVE SER MENOR OU IGUAL 2,0%.
PRECISÃO INTERMEDIÁRIA	- A DIFERENÇA MÉDIA RELATIVA ENTRE AS MÉDIAS DA PRIMEIRA REPETIBILIDADE E DA SEGUNDA DEVE SER MENOR OU IGUAL 2,0%
ROBUSTEZ	- O MÉTODO SERÁ CONSIDERADO ROBUSTO PARA TAIS VARIAÇÕES QUANDO A RESOLUÇÃO ENTRE O PICO DA CANABIDIOL E QUALQUER OUTRO PICO NÃO FOR MENOR QUE 1,5 E O TEOR DA SOLUÇÃO TESTE NÃO VARIAR MAIS QUE 2,0% DO TEOR OBTIDO SEM ALTERAÇÃO NA METODOLOGIA ANALÍTICA.

[058]. Validação de metodologia analítica para substâncias relacionadas e produto de degradação do IFA

PARÂMETRO AVALIADO	ESPECIFICAÇÕES
ESPECIFICIDADE	- COMPROVAÇÃO DE QUE O PICO QUANTIFICADO NO CROMATOGRAMA DA SOLUÇÃO TESTE É REALMENTE O ANALITO DE INTERESSE (CANABIDIOL) ATRAVÉS DA COMPARAÇÃO DO TEMPO DE RETENÇÃO DESTES PICO COM O TEMPO DE RETENÇÃO DE CANABIDIOL NA SOLUÇÃO PADRÃO. - COMPROVAÇÃO DE QUE NENHUM PRODUTO DE DEGRADAÇÃO COELUI (RESOLUÇÃO IGUAL OU MAIOR QUE 1,5) COM O PICO DO CANABIDIOL, Δ^9-THC E CBN NA SOLUÇÃO TESTE ATRAVÉS DA ANÁLISE DE AMOSTRAS SUBMETIDAS À DEGRADAÇÃO FORÇADA NOS MEIOS ÁCIDO, BÁSICO, OXIDATIVO, TÉRMICO, FOTÓLICO, UMIDADE E ÍONS METÁLICOS E POSTERIOR VERIFICAÇÃO DA PUREZA DO PICO DO CANABIDIOL NESTAS SOLUÇÕES E POSTERIOR VERIFICAÇÃO DA

		PUREZA DO PICO DO CANABIDIOL, Δ^9 -THC E CBN (CASO SEJAM FORMADOS) NESTAS SOLUÇÕES. OS RESULTADOS DA PUREZA DE PICO SÃO EXPRESSOS COMPARANDO-SE O PURITY ANGLE (ÂNGULO DE PUREZA) COM O PURITY THRESHOLD (LIMITE DE PUREZA) QUANDO O VALOR DE PURITY ANGLE É MENOR QUE O VALOR DE PURITY THRESHOLD, O PICO ENCONTRA-SE PURO E NO CONTRÁRIO O PICO ESTÁ IMPURO.
LINEARIDADE		- O COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (R) DEVE SER IGUAL OU MAIOR QUE 0,99. - NÃO APRESENTAR TENDÊNCIA NA DISTRIBUIÇÃO DOS RESÍDUOS. - TAMBÉM SERÁ AVALIADO O DESVIO PADRÃO RELATIVO (DPR) ENTRE AS 3 AMOSTRAS DE CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO, E ESTE NÃO DEVER SER SUPERIOR A 15,0% PARA CONCENTRAÇÃO < 1 µg/mL; NÃO DEVE SER SUPERIOR A 11,0% PARA CONCENTRAÇÃO ≥ 1 µg/mL ATÉ < 10 µg/mL E NÃO DEVE SER SUPERIOR A 7,3% PARA CONCENTRAÇÃO ≥ 10 µg/mL ATÉ < 100 µg/mL.
FATOR RESPOSTA		- O FATOR RESPOSTA RELATIVO SERÁ OBTIDO ATRAVÉS DA RAZÃO ENTRE OS COEFICIENTES ANGULARES DAS IMPUREZAS E DO ATIVO, OBTIDOS A PARTIR DO PARÂMETRO DE LINEARIDADE.
LIMITE QUANTIFICAÇÃO	DE	- ESTE PARÂMETRO FOI DETERMINADO A PARTIR DOS RESULTADOS DO PARÂMETRO LINEARIDADE.
INTERVALO		- ESTE PARÂMETRO FOI ESTABELECIDO PELA CONFIRMAÇÃO DE QUE O MÉTODO APRESENTA EXATIDÃO, PRECISÃO E LINEARIDADE ADEQUADOS QUANDO APLICADOS A AMOSTRAS CONTENDO QUANTIDADES DE SUBSTÂNCIAS DENTRO DO INTERVALO ESPECIFICADO.
EXATIDÃO		- A DIFERENÇA ENTRE A QUANTIDADE ADICIONADA (TEÓRICA) E A RECUPERADA (EXPERIMENTAL) DEVE ENCONTRAR-SE ENTRE 80% E 110% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA < 1 µg/mL; ENTRE 80% E 110% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 1 µg/mL ATÉ < 10 µg/mL E ENTRE 90% E 107% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 10 µg/mL ATÉ < 100 µg/mL. - DPR ENTRE AS 3 AMOSTRAS DE CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO (0,05%, 0,14%, 1,00% E 2,00% DA CONCENTRAÇÃO NOMINAL DO CANABIDIOL DE 4.000,00 µg/mL) E ESTE NÃO DEVE ULTRAPASSAR 15% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA < 1 µg/mL; 11% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 1 µg/mL ATÉ < 10 µg/mL E 7,3% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 10 µg/mL ATÉ < 100 µg/mL.
REPETIBILIDADE		- A AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DA REPETIBILIDADE SERÁ REALIZADA AVALIANDO-SE O DESVIO PADRÃO RELATIVO DE CADA NÍVEL, ESTE NÃO DEVE ULTRAPASSAR 15% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA < 1 µg/mL; 11% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 1 µg/mL ATÉ < 10 µg/mL E 7,3% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 10 µg/mL ATÉ < 100 µg/mL.

PRECISÃO INTERMEDIÁRIA	- A PRECISÃO INTERMEDIÁRIA SERÁ AVALIADA ATRAVÉS DA VARIAÇÃO ENTRE AS MÉDIAS DOS TEORES OBTIDOS EM CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO NO PRIMEIRO E NO SEGUNDO DIA DE ANÁLISE, SENDO QUE ESTA DIFERENÇA NÃO DEVE SER SUPERIOR 15% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA < 1 µg/mL; 11% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 1 µg/mL ATÉ < 10 µg/mL E 7,3% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 10 µg/mL ATÉ < 100 µg/mL.
ROBUSTEZ	- A RESOLUÇÃO ENTRE OS PICOS DE DEGRADAÇÃO E O PICO DO CANABIDIOL EM CADA CROMATOGRAMA NÃO DEVE SER MENOR QUE 1,5 E A VARIAÇÃO ENTRE O TEOR DA SOLUÇÃO PRECISÃO E O TEOR OBTIDO COM O MÉTODO SEM ALTERAÇÃO NÃO DEVE SER SUPERIOR A 15,0% COM RECUPERAÇÃO DE 80 A 110% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA < 1 µg/mL, NÃO DEVE SER SUPERIOR A 11,0% COM RECUPERAÇÃO ENTRE 80 A 110% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 1 µg/mL ATÉ < 10 µg/mL, NÃO DEVE SER SUPERIOR A 7,3% COM RECUPERAÇÃO ENTRE 90 A 107% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 10 µg/mL ATÉ < 100 µg/mL.

[059]. Metodologia analítica validada e limites aceitáveis para garantir identidade, qualidade e pureza da formulação objeto desta patente.

TESTE		ESPECIFICAÇÕES	
DESCRIÇÃO		LÍQUIDO OLEOSO, BRILHANTE E DE COLORAÇÃO AMARELA DOURADA	
IDENTIFICAÇÃO		O TEMPO DE RETENÇÃO DO PICO PRINCIPAL OBTIDO NO CROMATOGRAMA DA SOLUÇÃO TESTE CORRESPONDE AO TEMPO DE RETENÇÃO DO PICO OBTIDO NO CROMATOGRAMA DA SOLUÇÃO PADRÃO	
DETERMINAÇÃO DE VOLUME		VOLUME MÉDIO	≥ 30 mL
		LIMITE INFERIOR	≥ 95,0%
SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS		CANABINOL	0,20%
		DELTA 9 TETRA-HIDROCANABINOL	0,20%
		IMPUREZAS INDIVIDUAIS INESPECÍFICAS	0,20%
		IMPUREZAS TOTAIS	0,60%
DOSEAMENTO		180 mg/mL – 220 mg/mL	
CONTAGEM TOTAL DE BACTÉRIAS		≤100 UFC/mL	

CONTAGEM TOTAL DE BOLORES E LEVEDURAS	≤ 10 UFC/mL
<i>ESCHERICHIA COLI</i>	AUSENTE

[060] Validação de metodologia analítica para teor e doseamento da formulação objeto desta patente.

PARÂMETRO AVALIADO	ESPECIFICAÇÕES
- ESPECIFICIDADE E SELETIVIDADE	- COMPROVAÇÃO DE QUE O PICO QUANTIFICADO NO CROMATOGRAMA DA SOLUÇÃO TESTE É REALMENTE O ANALITO DE INTERESSE (CANABIDIOL) ATRAVÉS DA COMPARAÇÃO DO TEMPO DE RETENÇÃO DESTA PICO COM O TEMPO DE RETENÇÃO DE CANABIDIOL NA SOLUÇÃO PADRÃO. - COMPROVAÇÃO DE QUE NENHUMA SUBSTÂNCIA COELUI (RESOLUÇÃO IGUAL OU MAIOR QUE 1,5) COM O PICO DO CANABIDIOL NA SOLUÇÃO TESTE ATRAVÉS DA ANÁLISE DE AMOSTRAS SUBMETIDAS A DEGRADAÇÃO FORÇADA E PLACEBO, E POSTERIOR VERIFICAÇÃO DA PUREZA DO PICO DO CANABIDIOL NESTAS SOLUÇÕES. OS RESULTADOS DA PUREZA DE PICO SÃO EXPRESSOS COMPARANDO-SE O PURITY ANGLE (ÂNGULO DE PUREZA) COM O PURITY THRESHOLD (LIMITE DE PUREZA) QUANDO O VALOR DE PURITY ANGLE É MENOR QUE O VALOR DE PURITY THRESHOLD, O PICO ENCONTRA-SE PURO E NO CONTRÁRIO O PICO ESTA IMPURO.
LINEARIDADE	- O COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (R) DEVE SER IGUAL OU MAIOR QUE 0,99. - NÃO APRESENTAR TENDÊNCIA NA DISTRIBUIÇÃO DOS RESÍDUOS. - TAMBÉM SERÁ AVALIADO O DESVIO PADRÃO RELATIVO (DPR) ENTRE AS 3 AMOSTRAS DE CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO, E ESTE NÃO DEVE SER SUPERIOR A 2% PARA A CONCENTRAÇÃO $\geq 100 \mu\text{g/mL}$ ATÉ $< 1000 \mu\text{g/mL}$.
INTERVALO	- O INTERVALO DA METODOLOGIA ANALÍTICA SERÁ ESTABELECIDO PELA CONFIRMAÇÃO DE QUE O MÉTODO APRESENTA EXATIDÃO, PRECISÃO E LINEARIDADE ADEQUADOS DENTRO DA FAIXA DE 80% A 120% DA CONCENTRAÇÃO NOMINAL DA SOLUÇÃO TESTE NA METODOLOGIA ANALÍTICA DE DOSEAMENTO (200,0 $\mu\text{g/mL}$).
EXATIDÃO	- A MÉDIA DA RECUPERAÇÃO NOS TRÊS NÍVEIS (80%, 100% E 120% DA CONCENTRAÇÃO NOMINAL DO CANABIDIOL NA AMOSTRA) DEVERÁ ESTAR ENTRE 98% A 102%.
REPETIBILIDADE PRECISÃO 1º E 2º DIA	- O DESVIO PADRÃO RELATIVO (DPR) ENTRE AS SEIS DETERMINAÇÕES DEVE SER MENOR OU IGUAL 2,0%.
PRECISÃO INTERMEDIÁRIA	- A DIFERENÇA MÉDIA RELATIVA ENTRE AS MÉDIAS DA PRIMEIRA REPETIBILIDADE E DA SEGUNDA DEVE SER MENOR OU IGUAL 2,0%.
ROBUSTEZ	- O MÉTODO SERÁ CONSIDERADO ROBUSTO PARA TAIS VARIAÇÕES QUANDO A RESOLUÇÃO ENTRE O PICO DO

	CANABIDIOL E QUALQUER OUTRO PICO NÃO FOR MENOR QUE 1,5 E O TEOR DA SOLUÇÃO TESTE NÃO VARIAR MAIS QUE 2,0% DO TEOR OBTIDO SEM ALTERAÇÃO NA METODOLOGIA ANALÍTICA.
--	--

[061]. Validação de metodologia analítica para substâncias relacionadas e produtos de degradação da formulação objeto desta patente

PARAMETRO AVALIADO	ESPECIFICAÇÕES
ESPECIFICIDADE	- COMPROVAÇÃO DE QUE O PICO QUANTIFICADO NO CROMATOGRAMA DA SOLUÇÃO TESTE É REALMENTE O ANALITO DE INTERESSE (CANABIDIOL) ATRAVÉS DA COMPARAÇÃO DO TEMPO DE RETENÇÃO DESTA PICO COM O TEMPO DE RETENÇÃO DO CANABIDIOL EM UMA SOLUÇÃO PADRÃO. - COMPROVAÇÃO DE QUE NENHUM PRODUTO DE DEGRADAÇÃO COELUI (RESOLUÇÃO IGUAL OU MAIOR QUE 1,5) COM O PICO DO CANABIDIOL, Δ^9-THC E CBN NA SOLUÇÃO AMOSTRA ATRAVÉS DA ANÁLISE DE AMOSTRAS SUBMETIDAS À DEGRADAÇÃO FORÇADA NOS MEIOS ÁCIDO, BÁSICO, OXIDATIVO, EM ÍONS METÁLICOS, TÉRMICO, FOTÓLICO E UMIDADE E POSTERIOR VERIFICAÇÃO DA PUREZA DO PICO DO CANABIDIOL, Δ^9-THC E CBN (CASO SELAM FORMADOS) NESTAS SOLUÇÕES. OS RESULTADOS DA PUREZA DE PICO SÃO EXPRESSOS COMPARANDO-SE O PURITY ANGLE (ÂNGULO DE PUREZA) COM O PURITY THRESHOLD (LIMITE DE PUREZA) QUANDO O VALOR DE PURITY ANGLE É MENOR QUE O VALOR DE PURITY THRESHOLD, O PICO ENCONTRA-SE PURO E NO CONTRÁRIO O PICO ESTA IMPURO.
LINEARIDADE	- O COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (R) DEVE SER IGUAL OU MAIOR QUE 0,99. - NÃO APRESENTAR TENDÊNCIA NA DISTRIBUIÇÃO DOS RESÍDUOS. - TAMBÉM SERÁ AVALIADO O DESVIO PADRÃO RELATIVO (DPR) ENTRE AS 3 AMOSTRAS DE CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO, E ESTE NÃO DEVER SER SUPERIOR A 15,0% PARA CONCENTRAÇÃO < 1 µg/mL; NÃO DEVE SER SUPERIOR A 11,0% PARA CONCENTRAÇÃO ≥ 1 µg/mL ATÉ < 10 µg/mL E NÃO DEVE SER SUPERIOR A 7,3% PARA CONCENTRAÇÃO ≥ 10 µg/mL ATÉ < 100 µg/mL.
FATOR RESPOSTA	- O FATOR RESPOSTA RELATIVO SERÁ OBTIDO ATRAVÉS DA RAZÃO ENTRE OS COEFICIENTES ANGULARES DAS IMPUREZAS E DO ATIVO, OBTIDOS A PARTIR DO PARÂMETRO DE LINEARIDADE.
LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO	- ESTE PARÂMETRO FOI DETERMINADO A PARTIR DOS RESULTADOS DO PARÂMETRO LINEARIDADE.
INTERVALO	- ESTE PARÂMETRO FOI ESTABELECIDO PELA CONFIRMAÇÃO DE QUE O MÉTODO APRESENTA EXATIDÃO, PRECISÃO E LINEARIDADE ADEQUADOS QUANDO APLICADOS A AMOSTRAS CONTENDO QUANTIDADES DE SUBSTÂNCIAS DENTRO DO INTERVALO ESPECIFICADO.

EXATIDÃO	- A DIFERENÇA ENTRE A QUANTIDADE ADICIONADA (TEÓRICA) E A RECUPERADA (EXPERIMENTAL) DEVE ENCONTRAR-SE ENTRE 80% E 110% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA < 1 µg/mL; ENTRE 80% E 110% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 1 µg/mL ATÉ < 10 µg/mL E ENTRE 90% E 107% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 10 µg/mL ATÉ < 100 µg/mL. - DPR ENTRE AS 3 AMOSTRAS DE CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO (0,05%, 0,20%, 1,00% E 2,00% DA CONCENTRAÇÃO NOMINAL DO CANABIDIOL DE 4000 µg/mL) E ESTE NÃO DEVE ULTRAPASSAR 15% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA < 1 µg/mL; 11% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 1 µg/mL ATÉ < 10 µg/mL E 7,3% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 10 µg/mL ATÉ < 100 µg/mL.
REPETIBILIDADE	- A AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DA REPETIBILIDADE SERÁ REALIZADA AVALIANDO-SE O DESVIO PADRÃO RELATIVO DE CADA NÍVEL, ESTE NÃO DEVE ULTRAPASSAR 15% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA < 1 µg/mL; 11% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 1 µg/mL ATÉ < 10 µg/mL E 7,3% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 10 µg/mL ATÉ < 100 µg/mL.
PRECISÃO INTERMEDIÁRIA	- A PRECISÃO INTERMEDIÁRIA SERÁ AVALIADA ATRAVÉS DA VARIAÇÃO ENTRE AS MÉDIAS DOS TEORES OBTIDOS EM CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO NO PRIMEIRO E NO SEGUNDO DIA DE ANÁLISE, SENDO QUE ESTA DIFERENÇA NÃO DEVE SER SUPERIOR 15% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA < 1 µg/mL; 11% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 1 µg/mL ATÉ < 10 µg/mL E 7,3% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 10 µg/mL ATÉ < 100 µg/mL.
ROBUSTEZ	PARA QUE O MÉTODO SEJA CONSIDERADO ROBUSTO PARA TAIS VARIAÇÕES, A RESOLUÇÃO ENTRE OS PICOS DE DEGRADAÇÃO E O PICO DO CANABIDIOL EM CADA CROMATOGRAMA NÃO DEVE SER MENOR QUE 1,5 E A VARIAÇÃO ENTRE O TEOR DA SOLUÇÃO PRECISÃO E O TEOR OBTIDO COM O MÉTODO SEM ALTERAÇÃO NÃO DEVE SER SUPERIOR A 15,0% COM RECUPERAÇÃO DE 80 A 110% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA < 1 µg/mL, NÃO DEVE SER SUPERIOR A 11,0% COM RECUPERAÇÃO ENTRE 80 A 110% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 1 µg/mL ATÉ < 10 µg/mL, NÃO DEVE SER SUPERIOR A 7,3% COM RECUPERAÇÃO ENTRE 90 A 107% PARA CONCENTRAÇÃO DE IMPUREZA ≥ 10 µg/mL ATÉ < 100 µg/mL.

Reivindicações

1. Composição oral líquida compreendendo canabinóides caracterizada por compreender canabinóides em um solvente oleoso.
2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo canabinóide ser escolhido do grupo que compreende endocanabinóides, fitocanabinóides, canabinóides sintéticos e combinações dos mesmos.
3. Composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelos endocanabinóides serem escolhidos do grupo que compreende anandamida (AEA), 2-araquidonoilglicerol (2-AG), 2-araquidonil gliceril éter, N-araquidonil dopamina (NADA), virodhamina (OAE), seus sais ou ácidos farmaceuticamente aceitáveis, e combinações dos mesmos.
4. Composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelos fitocanabinóides serem escolhidos do grupo que compreende Δ 9-tetrahydrocannabinol (D9-THC), Δ 8-tetrahydrocannabinol (D8-THC), tetrahydrocannabinol-ácido (THC-A), tetrahydrocannabinol-ácido (THCVA), canabidiol ácido (CBD-A), canabidivarina ácido (CBDV-A), canabigerol-ácido (CBG-A), canabigerovarina (CBGV), canabinovarina (CBNV), canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), canabicitrol (CBL), canabivarina (CBV), tetrahydrocannabinol (THCV), canabidivarina (CBDV), tetrahydrocannabinol (THC), canabidiol (CBD), canabinol (CBN), seus sais ou ácidos farmaceuticamente aceitáveis, e combinações dos mesmos.
5. Composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelos canabinóides sintéticos serem escolhidos do grupo que compreende dronabinol, nabilona, rimonabant, seus sais ou ácidos farmaceuticamente aceitáveis, e combinações dos mesmos.
6. Composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo canabinóide ser canabidiol.
7. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pela concentração do canabinóide ser de 5 a 500 mg/mL.
8. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo solvente oleoso ser escolhido 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.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo solvente oleoso ser óleo de milho.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender adicionalmente um co-solvente selecionado dentre propilenoglicol, glicerol, polietilenoglicol, etanol e combinações dos mesmos.

11. Processo de preparo de uma composição oral líquida caracterizado por compreender as etapas de:

a. Dissolução do canabinóide:

i. no solvente oleoso; ou

ii. no co-solvente, seguido de adição e homogeneização ao solvente oleoso;

b. Adição dos excipientes e homogeneização.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pela etapa de dissolução a) ocorrer sob agitação e/ou aquecimento.

13. Uso da composição oral líquida descrita nas reivindicações 1 a 10, caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para ser usado no tratamento de epilepsia refratária, epilepsia, doença de Parkinson, esquizofrenia, distúrbios do sono, transtorno pós-traumático, ansiedade, alívio de dor crônica e autismo.

14. Metodologia analítica validada para garantir identidade, qualidade e pureza do Insumo Farmacêutico Ativo e da composição de acordo com a reivindicação 10, caracterizada por ser constituída dos seguintes passos:
(i).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2016/050231

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/352 (2006.01), A61K47/44 (2006.01), A61P25/00 (2006.01), A61P25/08 (2006.01), A61P25/16 (2006.01), A61P25/18 (2006.01), A61P25/20 (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, A61P

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

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

CAPLus, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6383513 B I (WEST PHARM SERV DRUG RES LTD [GB])	1 – 10
X	07 may 2002 (2002-05-07)	11 – 12
.....	see example 6	
X	Thompson GR. Et al. Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in Rats, Dogs and Monkeys. Toxicology and Applied Pharmacology, n.º 25, pp. 363-372, 1973.	1 – 10
.....	see abstract and methods	
.....	US 8222292 B2 (INSYS THERAPEUTICS INC [US])	1 – 10
Y	17 july 2012 (2012-07-17)	13
X	see column 7 (lines 52 - 65), column 13 (lines 61 - 67), column 14 (lines 1 - 21)	
.....	US 2003100602 A1	1 – 10
Y	29 may 2003 (2003-05-29)	
.....	see example 1	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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

23/01/2017

Date of mailing of the international search report

24/01/2017

Name and mailing address of the ISA/

INPIINSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Rua Sao Bento nº 1, 17º andar
cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ

Facsimile No.

Authorized officer

Alexandre Godinho Silva

Telephone No.

+55 21 3037-3493/3742

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2016/050231

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004138293 A1 15 july 2004 (2004-07-15) see page 2 (paragraph 12),page 3 ((paragraph 21, 23 and example 2)	1 – 10; 13
A	Sullivan J et al. Efficacy and safety of epidiolex (cannabidiol) in children and young adults with treatment-resistant epilepsy: Initial data from an expanded access program. Epilepsy Currents, (January-February 2015) Vol. 15, Supp. 1, pp. 532. see Abstract	1 – 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2016/050231

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. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: **14**
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:

The material is claimed without presenting the technical characteristics necessary for the Methodology, being only defined by the dissolution stage of the sample, resulting in lack of clarity, In disagreement with Article 6 of the PCT

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:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/BR2016/050231

US 6383513 B1	2002-05-07	AR 017898 A1	2001-10-24
		AT 304351 T	2005-09-15
		AU 756669 B2	2003-01-23
		AU 1497299 A	1999-07-12
		CA 2313316 A1	1999-07-01
		DE 69831620 D1	2005-10-20
		EP 1039898 A1	2000-10-04
		EP 1437136 A1	2004-07-14
		GB 9726916 D0	1998-02-18
		JP 2001526221 A	2001-12-18
		NO 20003161 A	2000-06-16
		NZ 504679 A	2002-06-28
		WO 9932107 A1	1999-07-01
		ZA 9811528 B	2000-10-12
-----	-----	-----	-----
US 8222292 B2	2012-07-17	US 2011306660 A1	2011-12-15
		CA 2698752 A1	2009-02-12
		EP 2184983 A1	2010-05-19
		JP 2010535774 A	2010-11-25
		US 2009181080 A1	2009-07-16
		WO 2009020666 A1	2009-02-12
-----	-----	-----	-----
US 2003100602 A1	2003-05-29	US 6703418 B2	2004-03-09
		US 2004209944 A1	2004-10-21
		US 2007088077 A1	2007-04-19
-----	-----	-----	-----
US 2004138293 A1	2004-07-15	AT 378058 T	2007-11-15
		AU 2002229456 B2	2007-06-21
		CA 2440070 A1	2002-09-12
		CH 695661 A5	2006-07-31
		CN 1547479 A	2004-11-17
		CN 100387230 C	2008-05-14
		DE 50211204 D1	2007-12-27
		EP 1368048 A1	2003-12-10
		JP 2004529892 A	2004-09-30
		NZ 527879 A	2006-04-28
		RU 2003129517 A	2005-03-10
		US 2008057117 A1	2008-03-06
		WO 02069993 A1	2002-09-12
		ZA 200306794 B	2004-09-14
-----	-----	-----	-----

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

A61K31/352 (2006.01), A61K47/44 (2006.01), A61P25/00 (2006.01), A61P25/08 (2006.01), A61P25/16 (2006.01), A61P25/18 (2006.01), A61P25/20 (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, A61P

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

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

CAPLus, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, PASCAL

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
Y X	US 6383513 B1 (WEST PHARM SERV DRUG RES LTD [GB]) 07 maio 2002 (2002-05-07) ver exemplo 6	1 – 10 11 – 12
X	----- Thompson GR. Et al. Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in Rats, Dogs and Monkeys. Toxicology and Applied Pharmacology, n.º 25, pp. 363-372, 1973. ver Resumo e Métodos	1 – 10
Y X	----- US 8222292 B2 (INSYS THERAPEUTICS INC [US]) 17 julho 2012 (2012-07-17) ver coluna 7 (linhas 52 – 65), coluna 13 (linhas 61 – 67), coluna 14 (linhas 1 – 21)	1 – 10 13
Y	----- US 2003100602 A1 29 maio 2003 (2003-05-29) ver exemplo 1	1 – 10

☒ 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 com o 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

23/01/2017

Data do envio do relatório de pesquisa internacional:

24/01/2017

Nome e endereço postal da ISA/BR



INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Rua São Bento nº 1, 17º andar
cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ

Nº de fax:

+55 21 3037-3663

Funcionário autorizado

Alexandre Godinho Silva

Nº de telefone:

+55 21 3037-3493/3742

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional N°

PCT/BR2016/050231

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
A	----- US 2004138293 A1 15 julho 2004 (2004-07-15) ver página 2 (parágrafo 12), página 3 (parágrafo 21, 23 e exemplo 2) -----	1 – 10; 13
A	Sullivan J et al. Efficacy and safety of epidiolex (cannabidiol) in children and young adults with treatment-resistant epilepsy: Initial data from an expanded access program. Epilepsy Currents, (January-February 2015) Vol. 15, Supp. 1, pp. 532. ver Resumo -----	1 – 10

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

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

2. ☒ Reivindicações: **14**

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:

A matéria é reivindicada sem apresentar as características técnicas necessárias para execução da metodologia, sendo apenas definida pela etapa de dissolução da amostra, resultando em falta de clareza, em desacordo com o Artigo 6 do PCT.

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:

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 de patentes

Depósito internacional N°

PCT/BR2016/050231

Documentos de patente citados no relatório de pesquisa	Data de publicação	Membro(s) da família de patentes	Data de publicação
US 6383513 B1	2002-05-07	AR 017898 A1 AT 304351 T AU 756669 B2 AU 1497299 A CA 2313316 A1 DE 69831620 D1 EP 1039898 A1 EP 1437136 A1 GB 9726916 D0 JP 2001526221 A NO 20003161 A NZ 504679 A WO 9932107 A1 ZA 9811528 B	2001-10-24 2005-09-15 2003-01-23 1999-07-12 1999-07-01 2005-10-20 2000-10-04 2004-07-14 1998-02-18 2001-12-18 2000-06-16 2002-06-28 1999-07-01 2000-10-12
----- US 8222292 B2	----- 2012-07-17	----- US 2011306660 A1 CA 2698752 A1 EP 2184983 A1 JP 2010535774 A US 2009181080 A1 WO 2009020666 A1	----- 2011-12-15 2009-02-12 2010-05-19 2010-11-25 2009-07-16 2009-02-12
----- US 2003100602 A1	----- 2003-05-29	----- US 6703418 B2 US 2004209944 A1 US 2007088077 A1	----- 2004-03-09 2004-10-21 2007-04-19
----- US 2004138293 A1	----- 2004-07-15	----- AT 378058 T AU 2002229456 B2 CA 2440070 A1 CH 695661 A5 CN 1547479 A CN 100387230 C DE 50211204 D1 EP 1368048 A1 JP 2004529892 A NZ 527879 A RU 2003129517 A US 2008057117 A1 WO 02069993 A1 ZA 200306794 B	----- 2007-11-15 2007-06-21 2002-09-12 2006-07-31 2004-11-17 2008-05-14 2007-12-27 2003-12-10 2004-09-30 2006-04-28 2005-03-10 2008-03-06 2002-09-12 2004-09-14
-----	-----	-----	-----